

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925.

THÈSE

116

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN-YVES-EUGÈNE DERRIEN

Né à Pontrioux (Côtes-du-Nord) le 11 septembre 1894

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique

DES

Syndromes Parkinsoniens post-encéphalitiques

AVEC QUELQUES REMARQUES SUR

la pathogénie et la thérapeutique de ces syndromes

Président : M. SICARD, Professeur.

SAINT-BRIEUC

IMPRIMERIE FRANCISQUE GUYON, LIBRAIRE-ÉDITEUR

Rue Saint-Gilles, 4, et de la Préfecture, 18.

1925

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique
DES
SYNDROMES PARKINSONIENS POST-ENCÉPHALITIQUES
avec quelques remarques sur
la PATHOGÉNIE et la THÉRAPEUTIQUE de ces SYNDROMES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN-YVES-EUGÈNE DERRIEN

Né à Pontrieux (Côtes-du-Nord) le 11 septembre 1894

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique

DES

Syndromes Parkinsoniens post-encéphalitiques

AVEC QUELQUES REMARQUES SUR

la pathogénie et la thérapeutique de ces syndromes

Président : M. SICARD, Professeur.

SAINT-BRIEUC

IMPRIMERIE FRANCISQUE GUYON, LIBRAIRE-ÉDITEUR

Rue Saint-Gilles, 4, et de la Préfecture, 18.

1925

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER

I. — Professeurs.

Anatomie.....
 Anatomie médico-chirurgicale.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et Chimie générale.....
 Bactériologie.....
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Pharmacologie et Matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

MM

NICOLAS.
 CUNEO.
 Ch. RICHEL.
 André BROCA.
 DESGREZ.
 BEZANÇON.
 BRUMPT.
 Marcel LABBÉ.
 SICARD.
 LECENE.
 LETULLE.
 PRENANT.
 RICHAUD.
 CARNOT.
 Léon BERNARD.
 BALTHAZARD.
 MENETRIER.
 ROGER.
 ACHARD.
 WIDAL.
 GILBERT.
 CHAUFFARD.
 MARFAN.
 NOBECOURT.
 CLAUDE.
 JEANSELME.
 GUILLAIN.
 TEISSIER.
 DELBET.
 GOSSET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 LEGUEU.
 JEANNIN.
 COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 J.-L. FAURE.
 VAQUEZ.
 SEBILEAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique urologique.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....

II. — Agrégés en exercice

MM.
 ABRAMI.
 ALGLAVE.
 AUBERTIN.
 BASSET.
 BAUDOUIN.
 BINET.
 BLANCHETIERE.
 BRANCA.
 BRULE.
 BUSQUET.
 CADENAT.
 CHAMPY.
 CHIRAY.

MM.
 CLERC.
 DEBRE.
 I. de JONG.
 DUVOIR.
 ECALLE.
 FIESSINGER.
 FOIX.
 GARNIER.
 HARVIER.
 HEITZ-BOYER.
 HOVELACQUE.
 JOYEUX.
 LABBE (Henri).

MM.
 LARDENNOIS.
 LELORIER.
 LEMAITRE.
 LEMIERRE.
 LEVY-SOLAL.
 LHERMITTE.
 LIAN.
 MATHIEU.
 METZGER.
 MOCQUOT.
 MONDOR.
 MOURE.
 MULON.

MM.
 PHILIBERT.
 RIBIERRE.
 RICHEL, Fils.
 ROUVI RE.
 TANON.
 TIFFENEAU.
 VAUDESCAL.
 VERNE.
 VILLARET.
 WELTER.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Témoignage de filiale affection et
de profonde reconnaissance.*

A MES FRÈRES ET A MES SOEURS

A MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551608_0051

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SICARD

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR CH. BATAILLE

Professeur d'anatomie à l'Ecole de Médecine de Rouen
Officier de la Légion d'honneur

*En souvenir, ému et reconnaissant
de la bienveillante sollicitude et des
encouragements incessants qu'il nous
prodigua au cours de nos études.*

A M. LE PROFESSEUR A. HALIPRÉ

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rouen
Chevalier de la Légion d'honneur

*Hommage respectueux de profonde
gratitude pour son enseignement et
ses précieux conseils.*

*A MM. LES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE ROUEN*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE ROUEN

MM. le Professeur BRUNON ;
le Professeur BATAILLE ;
le Docteur PAYENNEVILLE ;
le Docteur LOISEL ;
le Professeur HALIPRÉ ;
le Professeur MARTIN.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

8

MM. le Docteur LESNÉ,

Médecin de l'Hôpital Trousseau.

le Docteur HENRIQUEZ,

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

et le Docteur Jacques DALSACE, son assistant.

le Docteur BENSAUDE,

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

A MES MAÎTRES EN PSYCHIATRIE

MM. le Docteur POCHON,

Médecin-Chef de l'Asile de Saint-Yon (S.-I.).

le Docteur J.-B. BUVAT.

le Docteur G.-G. DE CLÉRAMBAULT,

Médecin-Chef de l'Infirmerie spéciale près la préfecture de Police.

le Docteur LOGRE,

Médecin de l'Infirmerie spéciale.

le Docteur HEUYER,

Médecin de l'Infirmerie spéciale.

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique des
SYNDROMES PARKINSONIENS POST-ENCÉPHALITIQUES
avec quelques remarques sur
la pathogénie et la thérapeutique de ces syndromes

AVANT-PROPOS

Aux travaux si nombreux et si importants, traitant de l'encéphalite léthargique et de ses séquelles, qui ont surgi, pour ainsi dire, de toutes parts, depuis la description de von Economo, nous n'avons à ajouter, au seul point de vue anatomo-pathologique, qu'une bien modeste contribution.

Des différents cas que nous avons eu l'occasion d'observer, pendant nos années d'internat, trois seulement ont été suivis de vérifications nécropsiques.

Il s'agissait dans les deux premiers cas, d'encéphalites léthargiques aiguës. Leurs observations, recueillies dans le service de notre maître, M. le professeur Halipré, étudiées sous sa compétente et bienveillante direction, ont été publiées antérieurement par lui.

Aussi, n'avons-nous pas cru devoir les rapporter à nouveau dans ce travail, d'autant que l'anatomie pathologique de l'encéphalite aiguë, à la suite d'importantes recherches, notamment celles de MM. Pierre Marie et Trétiakoff, Marinesco, Harvier et Levaditi, Achard et

Foix, a été magistralement décrite dans de récents ouvrages. Mais il nous a semblé opportun de rappeler ici que notre maître, l'un des premiers, sinon le premier, faisait ressortir de ces observations deux notions capitales, sur lesquelles il attirait l'attention :

I. — L'existence, jusque dans la moelle lombaire, de lésions des cellules nerveuses.

II. — La ressemblance entre ces lésions cellulaires et certaines lésions séniles, en particulier celles du cer-
velet sénile. Ces notions ont eu pour aboutissant, la conception actuelle de l'encéphalite : « Névraxite », et non : « Mésencéphalite ». Elles ont en outre fait rechercher les analogies très grandes qui existent entre le cerveau sénile et le cerveau encéphalitique, plus spécialement dans certaines formes et certaines séquelles de la maladie, au premier plan desquelles les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques.

Notre troisième observation concerne un de ces syndromes. Son étude détaillée fera l'objet très limité de ce travail.

On sait que le problème soulevé par les syndromes parkinsoniens et la maladie de Parkinson, quant à leurs lésions causales, reste si plein d'inconnues que, même depuis la thèse remarquable de M. Trétiakoff, on a pu écrire : « Les lésions du corps strié et du locus niger, dans la maladie de Parkinson, sont entièrement à l'étude et la plus grande obscurité règne aussi sur la physiologie de ces régions ».

Tout apport dans ce domaine encore si discuté peut donc présenter un certain intérêt.

L'observation clinique que nous résumons, a été rédigée à la période aiguë de la maladie, dans le service de M. le docteur Dévé. M. le docteur Seyer, dans le

service duquel la malade fut recueillie à la période ultime de son affection, a bien voulu nous confier le soin de pratiquer l'autopsie et les examens histologiques ultérieurs. Nous l'en remercions bien vivement.

*
* *

PLAN

Dans un premier chapitre, nous montrerons d'abord l'impossibilité de scinder l'étude anatomique des syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques et de la maladie de Parkinson ; puis, après un aperçu historique des principales recherches anatomo-pathologiques sur ce sujet, nous exposerons les conceptions anatomo-physiologiques des syndromes parkinsoniens, telles qu'elles se dégagent des travaux les plus récents :

1° Hypothèse de l'origine striée de l'affection (R. Hunt, C. et O. Vogt).

2° Hypothèse de l'origine nigrique (Trétiakoff).

3° Hypothèse de la diffusion des lésions à tout le névraxe, avec impossibilité de systématisation lésionnelle, mais prédominance très nette des lésions mésencéphaliques (Anglade, Foix, G. Lévy, I. Bertrand, etc.).

Nous consacrerons le second chapitre à l'étude clinique et anatomique d'un syndrome parkinsonien consécutif à une encéphalite à forme myoclonique, et caractérisé par la prédominance de la rigidité sur le tremblement, et par l'évolution rapide vers la cachexie terminale.

Dans la discussion des résultats de l'examen histologique des pédoncules cérébraux et des noyaux lenticulaires, nous insisterons particulièrement sur les caractères des lésions vasculaires que nous avons cru constater.

Ces lésions vasculaires nous ont suggéré les quelques remarques pathogéniques du troisième chapitre, où nous tenterons de montrer les insuffisances de la théorie organique et de la théorie fonctionnelle, et la possibilité de concilier ces théories en faisant une large place aux troubles vaso-moteurs encéphaliques dans la pathogénie des syndromes parkinsoniens.

Dans un dernier chapitre enfin, nous exposerons brièvement les indications thérapeutiques qui dérivent d'une telle conception du syndrome.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES SYNDROMES PARKINSONIENS POST-ENCÉPHALITIQUES

I. — Rapports de la maladie de Parkinson et des Syndromes Parkinsoniens au point de vue anatomique

Deux opinions ont cours sur la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens.

« Je persiste à croire que la paralysie agitante et les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques sont deux entités morbides différentes, non seulement dans leur aspect clinique, mais dans leurs lésions anatomiques et dans leur nature » (P. Marie et G. Lévy).

A la thèse dualiste, ainsi exprimée par M. Pierre Marie et M^{lle} G. Lévy, dans leur communication à l'Académie de médecine (1920) et défendue également par MM. Sicard, Lhermitte, Barré et Roys, Cruchet, Hesnard, Christiansen, etc... M. Souques a opposé une conception uniciste d'après laquelle les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques pourraient aboutir à la maladie de Parkinson. Autrement dit, « l'encéphalite léthargique serait une des causes de la paralysie agitante. » Dans les deux affections, on observe les mêmes symptômes, il n'y a que des différences de fréquence et de degré (Souques).

Son élève, M. Ernst, a soutenu et développé cette conception dans sa thèse où il adopte les conclusions suivantes :

« L'épidémie d'encéphalite vient fournir une confirmation précise de l'origine infectieuse fréquente de la maladie de Parkinson... Nous considérons la majorité des syndromes

parkinsoniens, dus à l'encéphalite léthargique, comme des maladies de Parkinson véritables. »

Il s'agit alors, non plus d'entités morbides différentes, mais de syndromes identiques, dont les causes, vraisemblablement multiples, lèsent un même territoire cérébral ; et les variétés cliniques signalées dépendent seulement de l'étendue des lésions.

La critique des arguments proposés à l'appui de ces deux conceptions sort du cadre de cette étude. Mais si l'observation, depuis quatre ou cinq ans à peine, d'un nombre important de syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques ne permet pas encore de les rattacher incontestablement à la maladie de Parkinson, du moins l'étude simultanée de ces affections s'impose du point de vue histo-pathologique auquel nous nous plaçons.

II. — Aperçu historique des principales recherches anatomiques

Dans son mémorable *Essay on the Shaking palsy* (1817), James Parkinson avait déjà tendance à rattacher la paralysie agitante qu'il y décrivait, à des lésions du système nerveux central.

Contrairement à ce qu'on lit dans les classiques, Parkinson n'apportait à l'appui de ce qu'il appelle lui-même « des suggestions purement conjecturales » aucune observation anatomo-clinique : « ... le but important qu'on s'est proposé d'atteindre (dit-il en terminant), est d'attirer particulièrement sur cette affection l'attention des hommes qui se servent de l'examen anatomique, de façon humaine, pour découvrir les causes et la nature des maladies. »

L'auteur faisait seulement figurer dans l'*Essay* le rapport d'autopsie du comte de Lordat par le Dr Bellet et M. Sorbier.

Rétrospectivement, il est permis de croire qu'il s'agissait,

en l'espèce, d'un cas « d'hématomyélie traumatique étendue à la région bulbaire et suivie de pachyméningite hypertrophique » (Souques).

Les lésions décrites consistaient principalement en une induration du pont de Varole, du bulbe et de la portion cervicale de la moelle, avec prolifération du tissu conjonctif.

De l'analogie des signes cliniques présentés par le comte de Lordat, avec ceux de la paralysie tremblante, Parkinson concluait à l'identité probable de leurs lésions causales dans le bulbe et dans la moelle.

Des lésions pareillement localisées furent retrouvées par Opolzer dans un cas de maladie de Parkinson.

Puis des recherches anatomo-cliniques ultérieures semblèrent infirmer ces premières notions et mirent en évidence des lésions variées des nerfs périphériques, des muscles, des glandes, etc...

Après étude critique de tous ces travaux, Charcot, en 1861, montra les caractères d'inconstance et d'imprécision des lésions décrites et fit de la maladie de Parkinson une névrose d'origine émotive. D'abord adoptée par de nombreux auteurs, cette nouvelle théorie suscita, dès 1880, les protestations de Teissier de Lyon : « L'évolution de la maladie, sa ténacité, sa marche progressive et fatale ne cadrent pas avec l'idée d'une simple névrose », opinion reprise par Brissaud, qui ajouta : « Une lésion du locus niger pourrait être le substratum anatomique de la maladie de Parkinson. » C'est au tour de M. Maillard, dans sa thèse, d'insister sur les troubles du tonus comme phénomène capital de la maladie de Parkinson et de localiser les lésions, qu'il croit de nature artério-scléreuse, dans le pédoncule cérébral, plutôt dans le noyau rouge que dans le locus niger. Dans les observations de Mendel, Bouchut, Béchet, Bloch et Marinesco, Dutil, Leyden, des syndromes parkinsoniens unilatéraux coïncident avec des lésions circonscrites (tumeurs, foyers de ramollissement, etc...), des noyaux gris centraux, des ré-

gions sous-thalamique ou pédonculaire. Puis les méthodes histo-pathologiques fines permettent bientôt de déceler des lésions de la couche optique (Auton et Nothnagel) du noyau lenticulaire, du noyau de l'anse pédonculaire, du noyau sympathique du vague (Lewy), des fibres strio et pallido-thalamiques (Ielgersma). La théorie para-thyroïdienne, soutenue en particulier par Roussy, qui l'a délaissée depuis, ne pouvait faire méconnaître les résultats des recherches précédentes, résultats concordants quant à la prédominance dans le mésocéphale, des lésions rencontrées dans la maladie de Parkinson. C'est en portant leurs recherches, tant expérimentales qu'anatomo-cliniques, sur cette région mésocéphalique que MM. K. Wilson, R. Hunt, Trétiakoff, Cécil et Oscar Vogt, Malone allaient dégager des notions nouvelles et permettre de localiser plus étroitement les lésions des syndromes parkinsoniens.

III. — Anatomie pathologique de la Maladie de Parkinson et des Syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques, telle qu'elle se dégage des recherches les plus récentes

L'existence d'une ou plusieurs lésions mésentéphaliques dans les syndromes parkinsoniens paraît admise par la majorité des auteurs, mais la localisation précise de ces lésions est encore l'objet de leurs discussions. Certains, à la suite de R. Hunt, de C. et O. Vogt, soutiennent l'origine striée de la maladie ; d'autres défendent l'origine nigrique établie par M. Trétiakoff.

1° Hypothèse de l'origine striée de la maladie de Parkinson.

Des lésions macroscopiques banales (état criblé, lacunes, désintégration vasculaire, foyer d'hémorragie ou de ramollissement, tumeurs) ont été constatées dans le corps strié à

l'autopsie d'un certain nombre de paralytiques agitants. Mais, ici encore, les lésions microscopiques ont semblé primordiales. On sait :

a) Que le globus pallidus renferme une seule espèce de cellules nerveuses, volumineuses, fusiformes ou multipolaires, à grand cylindraxe, semblables aux cellules de la zone motrice de l'écorce cérébrale et des cornes antérieures de la moelle.

b) Que le putamen et le noyau caudé renferment deux sortes de cellules : les unes, de beaucoup les plus nombreuses, petites, étoilées ou polygonales à court cylindraxe ; les autres, assez rares, volumineuses, semblables à celles du globus pallidus.

Les cellules du globus pallidus et les grandes cellules du putamen-noyau caudé, constituent le *système pallidal* de Hunt ou *pallidum* de Vogt ; tandis que les petites cellules du putamen-noyau caudé constituent le *neostriatum* de Hunt ou *striatum* de Vogt.

Pour Ramsay Hunt, la maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence systématique et exclusive des grandes cellules motrices du système pallidal : ces cellules sont considérablement diminuées de nombre. Celles qui persistent, présentent des degrés variables d'atrophie. Les cellules névrogliques, par contre, sont légèrement augmentées de nombre pour remplacer les cellules nerveuses disparues ou atrophées. Les faisceaux efférents subissent une diminution proportionnelle de leurs fibres constitutives. Les centres sous-thalamiques sont respectés à l'exception du réseau médullaire du corps de Luys qui semble un peu diminué. Enfin, les vaisseaux striés, s'ils sont parfois légèrement épaissis, ne sont pas oblitérés.

Ces lésions auraient, pour R. Hunt, une double origine :

La forme juvénile de la maladie résulterait d'une dégénérescence atrophique du système pallidal due à une faiblesse biologique primitive de ses cellules. Des infections,

des intoxications électives encore inconnues pourraient, à l'occasion, exagérer et même provoquer cette atrophie dégénérative.

La forme sénile ou présénile de la maladie, au contraire, résulterait de lésions vasculaires acquises.

C. et O. Vogt, également partisans de l'origine striée de la paralysie agitante, ne pensent pas cependant que sa lésion soit aussi étroitement élective que l'admet R. Hunt. Ils ont trouvé, dans plusieurs cas de maladie de Parkinson, une atrophie du noyau caudé et des lésions en foyers du corps strié, prédominant dans le « striatum » quand le tremblement était le signe clinique principal, et dans le « pallidum » quand la rigidité musculaire l'emportait sur le tremblement.

2° Hypothèse de l'origine nigrique de la maladie.

C'est l'ancienne théorie de Brissaud, récemment confirmée par les recherches de M. Trétiakoff. Cet auteur fonde son opinion sur « la coïncidence parfaite et constante des lésions du locus niger avec les troubles du tonus » ainsi que sur l'absence de cas contradictoires dans lesquels le locus niger serait atteint sans que survinssent les troubles toniques. Dans huit cas de maladie de Parkinson, étudiés dans sa thèse, M. Trétiakoff a trouvé des lésions destructives bilatérales des cellules du locus niger. Dans un neuvième cas d'hémi-parkinsonisme droit, il a trouvé un foyer de dégénérescence cellulaire dans le locus niger gauche. Comme dans tous les autres processus morbides à évolution lente qu'il a étudiés, M. Trétiakoff a trouvé, le plus souvent, de la dégénérescence granuleuse des cellules : le noyau disparaît ; le protoplasma, qui prend un aspect granuleux, se colore bien par le bleu d'aniline et le bleu de méthylène, plus fortement aux points où il est condensé. Une membrane mince et brillante entoure cette masse arrondie de protoplasma granuleux.

Mais les lésions décrites sont variables : le phénomène le plus précoce et qu'on retrouve dans la majorité des cas est la chute du pigment noir ; souvent il ne s'accompagne d'aucune autre altération. Trétiakoff signale parfois la simple disparition du pigment (*Obs. XXV. — Parkinson typique : cellules dépourvues de pigment noir, mais conservant leur forme, leur nombre, leur volume et leur noyau normal*) qui, libéré, infiltre de fines granulations le parenchyme ou forme des amas de granulations volumineuses plus ou moins dispersées. D'autres fois, ces cellules dépourvues de pigment, mais à noyau et prolongements protoplasmiques intacts, contiennent en outre de courts bâtonnets fusiformes ou corps de Loewy. M. Trétiakoff signale aussi quelques figures de neuronophagie (*Obs. XVIII. — Parkinson atypique à forme catatonique*). Enfin, dans certains cas, au niveau des groupes cellulaires disparus, il constate la présence de zones allongées de sclérose névroglique (*Obs. XIX. — Parkinson atypique*). Fait important, dans aucun cas M. Trétiakoff n'a trouvé les lésions du locus niger exclusivement cantonnées à cette région : « toujours il y avait des lésions concomitantes plus ou moins graves dans d'autres régions de l'encéphale plus ou moins éloignées. »

Ainsi les conclusions de M. Trétiakoff et celles de R. Hunt semblent s'opposer. Mais M. Trétiakoff fait remarquer lui-même que ce désaccord est plus apparent que réel, puisqu'on peut, à la suite des recherches embryologiques de Mirto, considérer le locus niger comme une portion aberrante du pallidum.

Avant même les syndromes parkinsoniens post encéphalitiques proprement dits, des syndromes parkinsoniens atypiques, aigus, para-encéphalitiques avaient été étudiés. Ainsi l'Observation XI de la thèse de M. Trétiakoff (*Encéphalite léthargique avec catatonie et à évolution lente*) peut être rapprochée des syndromes que nous étudions. Les lésions importantes décrites, dans ce cas, au niveau du locus niger

(périvascularite, infiltration leucocytaire diffuse du parenchyme, dégénérescence hyaline d'une partie des rares cellules nerveuses non détruites, infiltration pigmentaire du parenchyme) contrastaient avec l'intégrité du parenchyme du pied et de la calotte pédonculaire, de l'épithélium épendymaire, ainsi que des méninges.

Le cas de Chauffard, étudié par MM. Pierre Marie et Trétiakoff, est intermédiaire aux syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques proprement dits et à la forme précédente, à laquelle il se rattache par l'existence de lésions inflammatoires très marquées.

MM. Trétiakoff et Bremer, dans un cas analogue (*Encéphalite léthargique avec syndrome parkinsonien et catatonie, rechute tardive*) ont décrit, chez une malade qui « ressemblait à s'y méprendre à une parkinsonienne authentique, sauf qu'elle ne tremblait pas », des lésions inflammatoires légères et des lésions dégénératives beaucoup plus importantes des cellules nerveuses, un peu dans toute l'étendue de l'axe mésencéphalique et tout spécialement dans les pédoncules cérébraux. Ces lésions dégénératives atteignaient leur maximum au niveau du locus niger, où persistait à peine un tiers des cellules nerveuses, la plupart dépourvues de leur noyau, avec protoplasma œdémateux et pigment répandu dans les tissus voisins.

Le noyau rouge était normal, celui de la troisième paire montrait quelques rares figures de neuronophagie. Atteinte douteuse ou minime du globus pallidus (diminution du nombre des cellules, réaction inflammatoire presque nulle, infiltration calcaire, banale, de la tunique moyenne de certains gros vaisseaux). Putamen-noyau caudé absolument normaux.

En conséquence, les auteurs croient légitime de rapporter ce syndrome d'hypertonie parkinsonienne à l'atrophie du locus niger, lésion dont les recherches antérieures de M. Trétiakoff avaient déjà montré la constance dans la maladie de Parkinson.

3° *Hypothèse de la diffusion des lésions à tout le névraxe.*

M. Foix, dans un cas de syndrome parkinsonien encéphalitique, a trouvé des lésions massives du locus niger et seulement des lésions discrètes du noyau lenticulaire, de la couche optique, de la calotte protubérantielle et des tubercules quadrijumeaux. Cet auteur insiste sur la persistance de lésions inflammatoires en pleine activité.

M. Anglade, comme M. Foix, fait remarquer l'importance des lésions du locus niger, mais décrit également des lésions plus légères très disséminées dans l'encéphale.

Dans une observation de M. Marinesco, on note la même disproportion entre les lésions inflammatoires importantes du locus niger et les lésions discrètes du pallidum.

Un autre cas de syndrome parkinsonien, étudié anatomiquement par MM. H. Claude et H. Schæffer, montre également à ces auteurs des lésions importantes des cellules nigriques, lésions semblables à celles qu'a décrites M. Trétia-koff, accompagnées de lésions très légères, indéniables cependant, du système pallidal. La discordance entre une poussée évolutive terminale et l'absence de gainite périvasculaire faisait, avec l'atteinte à peu près exclusive et d'ailleurs très inégale du locus niger et du système pallidal, le principal intérêt de cette observation.

Après une étude très complète des quatre observations de syndromes parkinsoniens rapportées dans sa thèse, M^{lle} G. Lévy conclut à l'existence, dans ces syndromes, de lésions aussi diffuses que celles de l'encéphalite léthargique elle-même. Elles consistent principalement :

1° en atrophie des cellules de l'écorce et, plus encore des cellules des noyaux gris centraux et du locus niger, coïncidant avec une dilatation ventriculaire considérable ;

2° en désintégration myélinique importante du centre ovale et des divers faisceaux d'association qui le constituent ;

3° en une dégénérescence diffuse du cordon antéro-latéral de la moelle ;

4° en lésions vasculaires nombreuses atteignant avant tout la mésentère et la tunique adventitielle.

Nous aurons, ultérieurement, l'occasion d'étudier en détail ces lésions vasculaires.

De cette étude, M^{lle} Lévy, dans sa thèse, puis M. I. Bertrand, dans son livre sur les « Processus de désintégration nerveuse », concluent à l'atteinte profonde du névraxe et à l'impossibilité de toute localisation précise des lésions causales. Si ces lésions semblent indiquer une activité prolongée d'un processus infectieux, à prédominance mésocéphalique, des réserves s'imposent toutefois sur l'affirmation du caractère inflammatoire de ce processus.

M. Donaggio, de l'étude de trois observations, aboutit à une conclusion anatomique différente et souligne la prédominance cortico-nigrique des lésions dans les trois cas qu'il a étudiés.

On peut, en résumé, dégager des considérations précédentes quelques points qui semblent nettement établis :

I. — Les lésions destructives des cellules nigriques que M. Trétiakoff a décrites, ont été retrouvées dans tous les cas de syndromes parkinsoniens étudiés anatomiquement.

II. — Elles s'accompagnaient toujours d'autres lésions cellulaires plus discrètes, étendues à tout le névraxe, très irrégulièrement disséminées, sans localisation précise possible, mais à prédominance indéniable au niveau des noyaux gris de la base, des régions sous-thalamiques et pédonculaires.

III. — Les lésions, « très analogues à celles du cerveau sénile, réalisent anatomiquement, dans une certaine mesure, une sénilité cérébrale précoce » (G. Lévy et I. Bertrand).

OBSERVATION

Encéphalite léthargique à forme myoclonique. — Syndrome parkinsonien post-encéphalitique. — Début para-encéphalitique. — Prédominance de la rigidité, de la bradykinésie, de la catalepsie : évolution rapide vers la cachexie. — Autopsie. — Examen histologique.

Le 14 mai 1920, C... Marie, 17 ans, couturière, entre à l'Hospice général, dans le service du D^r Dévé. Etat de torpeur de demi-somnolence. Elle répond mal, brièvement et à voix basse, aux questions posées. Deux mois auparavant elle aurait présenté, assez brusquement, des troubles de la vue, du tremblement et de l'insomnie avec agitation nocturne.

Depuis ces deux mois elle a beaucoup maigri. Aménorrhée. Elle se plaint de douleurs assez légères dans les bras, plus intenses dans les jambes, surtout à droite, de la malléole jusqu'au condyle internes.

A l'examen, on note un faciès fixe, inattentif ; un léger strabisme externe de l'œil droit avec ptosis également peu accentué de la paupière droite. La pupille gauche est un peu plus grande que la droite. *Il y a un signe d'Argyll Robertson inversé.*

Quelques secousses nystagmyformes dans le sens vertical et dans le sens horizontal apparaissent dans le regard extrême en haut et latéralement.

La malade peut lire de grandes lettres, mais se fatigue très rapidement. Pas de paralysie faciale, linguale ou pharyngée. La déglutition est facile. Pas de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig. Aucune atrophie musculaire des membres inférieurs.

Les réflexes rotuliens sont vifs. Pas de trépidation épileptoïde. Le réflexe plantaire, en flexion, est plus brusque du côté droit.

Attitudes cataleptiques.

Une éruption prurigineuse généralisée, respectant la face toutefois, avec maximum dorsal, présente les caractères d'une parakératose psoriasiforme.

La température est à 38, le pouls à 104, la respiration suspicieuse à 32 à la minute.

Tension au Pachon Mx : 14, Mn : 7.

Les urines (un demi-litre) ne contiennent ni sucre ni albumine.

La ponction lombaire ramène un liquide C.R. clair un peu hypertendu (Nageotte = 5 leucocytes au $\frac{m}{m}3$... Alb. = normale... Glucose = 0 gr. 39. W = négatif).

Le 19 mai apparaissent dans la jambe gauche et le bras droit, des secousses myocloniques.

21 mai : T. = 37° 6 le matin, 37° 8 le soir : P. 96. La malade est plus éveillée. Le strabisme de l'œil droit persiste mais le ptosis a disparu. La myoclonie s'atténue. L'éruption séborrhéïque pâlit.

23 mai : Délire, agitation sans élévation thermique. La malade, plus absorbée, se plaint de douleurs vives de la jambe droite.

7 juin : Persistance des secousses myocloniques de la jambe gauche. Douleurs dans la jambe gauche et le bras droit. La malade est bien éveillée.

12 juin : Mouvements cloniques du pied droit. Attitudes cataleptiques, sueurs de la face, insomnies. Temp. 37° 5-37° 7.

15 juin : La malade commence à se lever.

14 août 1920 : La malade, qui était vive et très éveillée avant sa maladie, présente un air étonné, figé, se montre notablement amoindri au point de vue de son activité

intellectuelle et ne peut lire un livre, même en gros caractères. On l'occupe à essuyer la vaisselle, mais elle s'endort au cours de son travail.

30 août : Temp. $37^{\circ}2-37^{\circ}5$. Poids à l'entrée, 44 kgs. A la sortie, 48 kgs.

18 avril 1922 : Revient dans le service. Pas de renseignements sur son état depuis sa sortie. Très amaigrie, poids : 38 kgs 250. Attitude parkinsonienne.

Soudée, demi-assise dans son lit, la tête fléchie ne reposant pas sur l'oreiller. Les mains placées à quelques centimètres du visage, sans point d'appui, sont animées d'un tremblement petit, menu, assez rapide (phlyctènes aux doigts et aux mains : brûlures par chute sur un poêle).

Somnolence le plus souvent ; les yeux sont clos et larmoyants. Parfois les globes oculaires se déplacent continuellement, dans toutes les directions, contrastant avec l'immobilité du masque.

Pas de ptosis, pas de strabisme ; aucune paralysie des muscles moteurs de l'œil. Les pupilles, en mydriase, sont inégales $G > D$.

Hippus ; signe d'Argyll Robertson inversé. Léger nystagmus dans les positions extrêmes des globes oculaires. Lagophthalmie à droite.

Pommettes très rouges, bouche entr'ouverte laissant écouler la salive.

Contracture légère des membres. Tendance marquée aux attitudes cataleptiques. Pas d'agitation choréique. Secousses myocloniques rythmiques, surtout dans les doigts et les orteils gauches.

Réflexes patellaires amples et brusques. Pas de clonus.

Réflexes plantaires très difficiles à apprécier.

Pas de douleurs spontanées, ni myalgie, ni céphalée. Pas de troubles de la sensibilité (ni thermique, ni tactile, etc.).

Pas de troubles sphinctériens.

La marche est possible, mais très hésitante. Ne fauche pas, ne steppe pas, semble tourner plus facilement à droite qu'à gauche.

Ni latéro, ni rétro-répulsion. Pas de Romberg.

Température et pouls normaux.

Urine, Alb. = 0 ; Sucre = présence. W = --- dans le sang.

Etat mental : Il faut parfois répéter les questions à la malade. Les réponses sont pertinentes mais brèves, faites à voix basse, monotone, hésitante. La malade a reconnu la religieuse, les infirmières. Elle a pu nommer l'interne qui l'a soignée à son précédent séjour et désigner le lit où elle était couchée. Ni stéréotypie, ni négativisme.

22 mai : Aspect figé. Paupières seules mobiles. Masque impassible sans une ride. Dans l'articulation, les mouvements de la langue ne s'accompagnent d'aucun mouvement des lèvres. Bouche entr'ouverte, salivation incessante. Quand la malade mange, elle laisse échapper les aliments de la bouche. Ne s'étrangle pas en avalant. Ne demande rien spontanément, pleure pour manifester ses besoins, il faut la deviner.

Urine : un litre. Renferme encore des traces de sucre.

9 juin : Amélioration sensible. La malade reprend des forces, descend au jardin.

16 août : Sortie. Poids, 43 kgs 200.

Mars 1923 : La malade revient à l'hôpital, dans le service du Dr Seyer. Elle est cachectique, grabataire. Aggravation très marquée des symptômes, en particulier de la raideur. Rigidité extrême, mais disparition du tremblement. Cataplexie. La malade conserve indéfiniment les attitudes qui lui sont données. Parole et mastication impossibles. Déglutition très difficile, même pour les purées. Troubles sphinctériens.

Mort dans le marasme avec troubles broncho-pulmonaires terminaux.

Autopsie (22 mars 1923).

Examen des *viscères thoraciques et abdominaux*.

Lésions pulmonaires de tuberculose aiguë.

Lobe supérieur droit infiltré de pappes caséeuses avec vaste caverne. Lobes moyen et inférieur droits, lobe supérieur gauche semés de petites granulations.

Congestion généralisée mais prédominante aux lobes inférieurs.

Adhérence marquée de la plèvre droite (confirmation histologique de la nature tuberculeuse des lésions).

Foie gros, de coloration jaune. (Histologiquement, dislocation des travées hépatiques et congestion très marquée au centre du lobule où les cellules sont troubles, granuleuses, bourrées de pigment ocre. Pas de dégénérescence graisseuse. Lésions beaucoup plus discrètes au voisinage des espaces portes).

Examen de l'encéphale : Légère infiltration œdémateuse des méninges. Pas de granulations tuberculeuses.

A la coupe du cerveau, un liquide abondant, rosé s'écoule des ventricules très distendus. Teinte hortensia de l'ensemble.

Ni lacune, ni foyer apparent, même au niveau des corps striés. Décoloration bilatérale du locus niger.

Prélèvement de fragments au niveau des pédoncules cérébraux et des noyaux lenticulaires.

Examen histologique.

Les lésions rencontrées étant seulement identiques, à droite et à gauche, nous les décrirons seulement pour le côté gauche, en signalant, quand il y aura lieu, les particularités, peu importantes d'ailleurs, observées du côté droit.

Pédoncule cérébral gauche. Coupes horizontales sériées.

— Dans l'aqueduc de Sylvius, les cellules épendymaires paraissent irrégulières, dissociées, séparées par des intervalles plus ou moins considérables. En aucun point on ne

constate de prolifération de l'épendyme: Quelques nappes discrètes de petites cellules rondes infiltrent la zone sous-épendymaire.

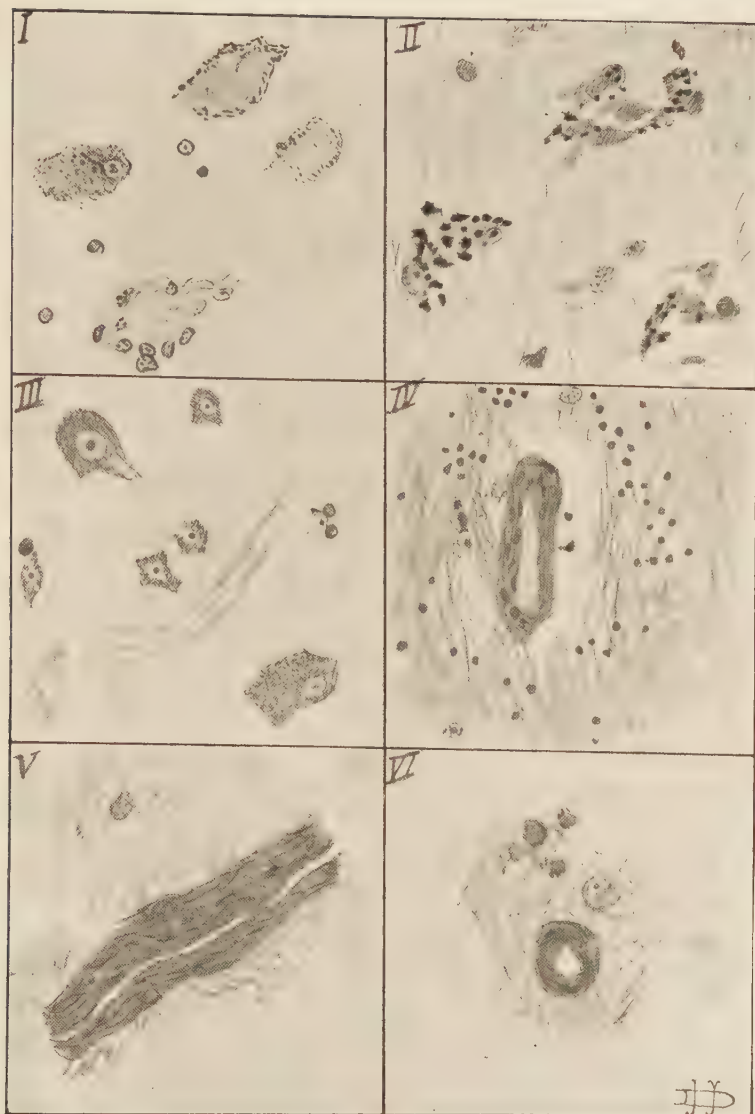
Dans la substance grise juxta-épendymaire, on rencontre des cellules nerveuses à des stades différents de neurolyse et de neuronophagie (Fig. 1). Certaines ont des angles bien accusés, mais leur noyau est excentrique et pâle. Le protoplasma cellulaire, irrégulièrement coloré, est finement granuleux. D'autres cellules sans noyaux, à contours arrondis, estompés, ont encore à leur périphérie des granulations protoplasmiques. D'autres, enfin, sont réduites à une masse protoplasmique floue, envahie par des macrophages nombreux, qui forment des nids et dessinent les cellules nerveuses en voie de destruction.

Rien de semblable n'apparaît au niveau de la III^e paire où les cellules nerveuses, nombreuses, ont des angles bien accusés, un noyau arrondi, fortement teinté, situé au centre des cellules; leur protoplasma renferme des corps de Nissl volumineux et nettement distincts. Sur les différentes coupes, les cellules nerveuses ont paru moins nombreuses à gauche qu'à droite.

Au niveau du locus niger, on constate des lésions destructives étendues et profondes. C'est seulement aux extrémités interne et externe du croissant formé sur les coupes horizontales par le locus niger que l'on retrouve quelques cellules à pigment, peu riches d'ailleurs en granulations pigmentaires. Dans toute l'étendue de ce croissant on ne rencontre que de rares cellules à protoplasma trouble sans pigment.

Par contre, de nombreux nids cellulaires, formés autour des débris d'éléments cellulaires nerveux et des grains de pigment répandus dans la substance fondamentale, témoignent d'une destruction active des cellules du locus niger (Fig. II).

Les cellules nerveuses du noyau rouge et, sur les coupes



I. Pédoncule cérébral. — Figures de neurolyse et de neuronophagie dans la substance grise juxta-épendymaire.

II. Cellules à pigment du locus niger en voie de désintégration.

III. Cellules du putamen. Une des grandes cellules du type « pallidal » est en voie de dégénérescence (effacement des angles ; excentration et pâleur du noyau ; état poussiéreux des grains chromatophiles, etc.). Intégrité des petites cellules.

IV. Dilatation périvasculaire avec raréfaction de la substance nerveuse (état précriblé). Accumulation de petites cellules rondes à la partie supérieure du vaisseau.

V. Section longitudinale d'un capillaire à parois très épaissies dans le locus niger droit au voisinage du ruban de Reil.

VI. Section transversale d'un capillaire à parois épaissies (noyau lenticulaire gauche).

les plus élevées de la série, les cellules du tubercule quadrijumeau postérieur n'ont présenté rien d'anormal.

Dans toute l'étendue du pédoncule cérébral, au niveau des zones lésées notamment, on rencontre quelques ébauches de manchons cellulaires autour des petits vaisseaux, manchons constitués par de petites cellules rondes, très basophiles. Mais l'épaississement des parois vasculaires dans ces mêmes zones, nous a paru beaucoup plus caractéristique et beaucoup plus important. Les artérioles terminales et les veinules, dans le locus niger en particulier, présentent une tunique musculaire et conjonctive nettement hypertrophiée. C'est surtout sur les vaisseaux de plus petit calibre, vraisemblablement les capillaires, que l'épaississement des parois est le plus remarquable. La figure V représente un de ces vaisseaux dans le locus niger, en bordure du ruban de Reil. Dans la lumière très étroite font saillie les noyaux allongés du tube endothélial qu'entoure un périthélium particulièrement considérable, constitué de cellules fusiformes à protoplasma fortement éosinophile, à noyaux volumineux ovoïdes, dirigés parallèlement ou perpendiculairement à l'axe du vaisseau. Il y a là, croyons-nous, comme une véritable *veinisation des capillaires*.

Noyau lenticulaire gauche. — Coupes pratiquées parallèlement à la coupe de Brissaud.

La plupart des cellules nerveuses fusiformes ou polyédriques du globus pallidus sont normales. Un certain nombre d'entre elles, cependant, irrégulièrement distribuées d'ailleurs au voisinage d'autres cellules de forme et de structure intégrales, sont plus ou moins globuleuses, présentent un protoplasma trouble, un noyau indistinct, et sont envahies par des macrophages. Les mêmes figures de neurolyse et de neuronophagie se retrouvent avec les mêmes caractères de dissémination et d'irrégularité parmi les grandes cellules nerveuses du putamen qui, proportionnellement, semblent lésées en plus grand nombre cependant que celles du globus pallidus. Quant aux petites cellules du putamen, nom-

breuses, régulières, à contour polyédrique très net, à noyau rond, central, bien marqué, elles ne laissent voir que très exceptionnellement des signes semblables de dégénérescence.

Dans le putamen, comme dans le globus pallidus, on retrouve très exactement les lésions vasculaires relevées au niveau du pédoncule cérébral. De loin en loin on rencontre quelques gaines cellulaires périvasculaires, discrètes d'ailleurs. Les veinules, les artérioles et surtout les vaisseaux de très petit calibre (fig. VI) ont des parois nettement plus épaisses que ceux d'une coupe de cerveau normal préparée dans les mêmes conditions.

Un grand nombre des veinules et des artérioles du noyau lenticulaire, toutes perméables d'ailleurs, sont entourées de cavités irrégulières, à parois déchiquetées reliées par places aux vaisseaux par des tractus fibrillaires. C'est le stade initial de la désintégration lacunaire, constituant l'état « précriblé » de Vogt, dont on trouve des représentations, absolument superposables à celles de nos coupes (fig. IV), dans la thèse de M^{lle} G. Lévy et dans le travail de M. I. Bertrand.

Toutes ces lésions peuvent se résumer comme suit :

1° Destruction massive et étendue des cellules du locus niger. Identité des lésions avec celles qu'a décrites Trétia-koff dans la maladie de Parkinson.

2° Dégénérescence discrète d'un certain nombre des cellules du « pallidum » avec intégrité des cellules nerveuses du « striatum ».

3° Mêmes lésions diffuses et disséminées au niveau des cellules nerveuses de la substance grise juxta-épendymaire.

4° Etat précriblé de Vogt dans toute l'étendue des noyaux lenticulaires. Même état, mais beaucoup moins accusé, au niveau des pédoncules cérébraux.

5° Épaississement de la paroi des vaisseaux terminaux et plus particulièrement des capillaires, au voisinage des lésions des cellules nerveuses.

DISCUSSION CRITIQUE DE NOS CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES

Actuellement l'étude complète d'un syndrome parkinsonien comporte l'examen histologique détaillé de tout le névraxe. Une telle étude n'était point le but premier de ce travail.

En présence d'un syndrome parkinsonien, caractérisé par la prépondérance de la rigidité musculaire sur le tremblement, nous nous proposons uniquement de rechercher les faits signalés par C. et O. Vogt qui, partisans de l'origine striée de la maladie de Parkinson, ont trouvé, dans plusieurs cas, des lésions prédominantes dans le « striatum » quand le tremblement était le signe principal, et dans le « pallidum » quand la rigidité musculaire l'emportait sur le tremblement. C'est cette idée directrice qui a limité nos prélèvements et nos recherches à la région mésencéphalique.

En concordance avec les faits décrits par M. et M^{me} Vogt, nous avons pu d'ailleurs observer l'intégrité presque complète des petites cellules du « striatum » contrastant avec des lésions nettes, assez discrètes cependant des grandes cellules pallidales. Mais, d'autre part, les lésions plus profondes et plus étendues, rencontrées au niveau du locus niger, nous ont prouvé une fois de plus qu'on ne pouvait méconnaître, comme ces auteurs, les lésions mises en évidence par M. Trétiakoff dans la maladie de Parkinson, et retrouvées depuis dans tous les cas de syndromes parkinsoniens étudiés histologiquement.

Aussi, en définitive, quelque incomplètes qu'elles soient,

nos constatations viennent-elles à l'appui de celles de MM. Foix, Anglade, I. Bertrand, M^{lle} Lévy, etc., que nous avons précédemment résumées.

Un point particulier de notre observation : l'existence de lésions vasculaires, nous semble mériter cependant quelque attention.

Plusieurs auteurs ont déjà signalé l'existence de lésions vasculaires dans la maladie de Parkinson et dans les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques. On sait le rôle étiologique que M. Maillard, dans sa thèse, attribuait à l'artério-sclérose dans la maladie de Parkinson.

Plus récemment, R. Hunt a montré que les vaisseaux striés « s'ils sont, par points, épaissis, ne sont pas oblitérés. » Mais c'est M^{lle} Lévy qui a apporté la première contribution importantes à l'étude histologique des lésions vasculaires dans les syndromes parkinsoniens. « Modifications métachromatiques des tuniques vasculaires... basophilie exagérée... légère hypertrophie de l'endartère n'aboutissant jamais à la thrombose ou à des lésions marquées d'endarterite... »

Ces lésions atteignent avec une fréquence extrême la paroi entière des vaisseaux et c'est alors une mésartérite aussi intense que certaines lésions syphilitiques. Les lésions atteignent surtout la mésartère et la tunique adventitielle. Elles ne sauraient surprendre si l'on conçoit exactement l'intensité des lésions vasculaires de l'encéphalite aiguë. Telles sont, à ce sujet, les principales remarques de M^{lle} Lévy.

Comme à elle, les lésions nous ont paru intéresser surtout la tunique adventitielle et la mésartère des artérioles terminales.

Mais le fait essentiel de notre observation nous semble résider dans la présence, au niveau d'un certain nombre de capillaires, de gaines fibreuses importantes. On peut discuter sur la nature de ces gaines : hyperplasie considérable des cellules de Rouget, qui constituent normalement le péri-

thélium, ou organisation du tissu conjonctif jeune, terme ultime de la périvascularite si importante à la phase aiguë de l'encéphalite épidémique et dont on retrouve encore des reliquats dans les séquelles de cette affection, et en particulier dans le cas étudié.

Mais un fait indéniable, dans tous les cas, réside dans les perturbations que ces gaines ne peuvent manquer d'apporter dans la contractilité active des capillaires, contractilité qui, entrevue déjà par Rouget, a été bien mise en évidence depuis par Krøgh et par son élève Vimtrup.

Ces modifications vaso-motrices retentissent de toute évidence sur la nutrition et la vitalité d'éléments aussi évolués, partant aussi fragiles, que les cellules nerveuses, et troublent leurs fonctions bien avant même d'entraîner les signes morphologiques de dégénérescence que fixent nos préparations histologiques.

Aussi, loin de les considérer comme banales, ainsi qu'on semble bien l'avoir fait jusqu'à ce jour, sommes-nous amenés à attribuer aux lésions vasculaires, et aux troubles vaso-moteurs qui en sont la conséquence, un rôle de premier ordre dans la pathogénie des syndromes parkinsoniens.

REMARQUES sur la PATHOGÉNIE des SYNDROMES PARKINSONIENS

On sait quelle est, en pathologie nerveuse, la complexité des réactions anatomiques et surtout à quelle prudence on est tenu lorsqu'on en veut tirer des déductions générales d'ordre physio- pathologique.

Cette remarque s'impose davantage encore, semble-t-il, lorsqu'il s'agit des centres sous-corticaux dont un neurologue particulièrement informé, M. K. Wilson, a pu dire : *« Il ne faut s'aventurer qu'avec prudence dans le domaine difficile et plein de pièges de l'activité sous-corticale. »*

Vouloir ajouter une nouvelle hypothèse à celles déjà si nombreuses, toutes insuffisantes d'ailleurs, proposées comme solution au problème pathogénique des syndromes parkinsoniens peut donc sembler vain, à tout le moins hasardeux.

James Parkinson, lui-même, a répondu à l'avance à une telle objection. Dans la préface de son ouvrage il déclare qu'il espère avoir tiré de son étude *« des suggestions sur les moyens capables de produire un soulagement et, peut-être même, la guérison »* de la paralysie tremblante. *« Il a donc regardé comme un devoir de soumettre à l'examen d'autrui ses opinions, même dans leur état actuel d'immaturité et d'imperfection. »*

S'il n'est nullement question d'établir un parallèle entre nos quelques remarques et l'Essay du génial observateur anglais, du moins peut-il être permis de partager sa modestie et ses illusions généreuses.

L'interprétation que nous proposons, en concordance avec

nos constatations histologiques suggère, croyons-nous, quelques indications thérapeutiques. Puisque, depuis plus d'un siècle, contrairement aux vœux de Parkinson, « *les moyens les plus appropriés de soulager une affection si pénible et si navrante* » n'ont pas été découverts, il semble qu'on ne puisse tenir pour négligeable le moindre apport dans ce domaine. Ce sera la justification et l'excuse de ces remarques, quelles que puissent être toutes leurs lacunes et leurs imperfections.

Dans un précédent chapitre, traitant de l'évolution des principales opinions émises sur la maladie de Parkinson, on a pu être frappé par l'opposition saisissante de deux conceptions qui soulignaient chacune un des caractères dominants de l'affection.

C'est la discordance entre l'impotence fonctionnelle considérable du parkinsonien, d'une part, et l'intégrité relative de sa motilité volontaire et de sa force musculaire, d'autre part, que Charcot et Vulpian mettaient en relief, lorsque, négligeant les lésions, inconstantes et imprécises il est vrai, consignées dans quelques rapports d'autopsie, ils appelaient la maladie de Parkinson : « *une névrose d'origine émotive.* »

Ils rattachaient ainsi, d'une façon théoriquement satisfaisante, les troubles fonctionnels moteurs qu'ils observaient, à des troubles fonctionnels des centres nerveux, et non à des lésions destructives de ces centres. C'était reconnaître, sans rien expliquer toutefois, la prédominance des facteurs psychiques, d'ordre émotif principalement, dans l'étiologie de certains symptômes mobiles, fugaces et variables de la paralysie agitante.

Au contraire, le caractère progressif et fatal de la maladie de Parkinson en est le trait saillant pour Teissier, pour Bréchet, pour Brissaud surtout lorsqu'il s'écrie : « *Qu'est-ce qu'une névrose qui dure toute une vie sans rémission...? qui suit une évolution progressive et fatale et qui ne se*

dément jamais jusqu'à la dernière heure? » Ces auteurs fondent sur cette impression leur croyance *a priori* à l'existence de lésions méconnues que l'amélioration des procédés de recherche ne saurait manquer de mettre en évidence.

Des travaux récents ont, en effet, confirmé cette dernière hypothèse en établissant de façon probante l'existence de lésions nerveuses, en particulier dans le corps strié et le locus niger de tous les parkinsoniens.

Et actuellement l'accord se fait sur la nature organique de l'affection : s'il existe encore quelques divergences entre les conclusions de M. R. Hunt et celles de M. Trétiakoff, quant à la localisation précise des lésions, nous avons vu précédemment qu'il était même possible de concilier, en grande partie du moins, ces deux opinions.

Est-ce à dire que nous possédions désormais, relativement aux syndromes parkinsoniens, une théorie pathogénique satisfaisante et complète, bien établie sur des faits anatomiques concluants ?

L'examen critique des différents éléments qui servent de base à cette théorie dans ses diverses modalités, aussi bien que les études anatomiques les plus récentes, qui ont porté sur la totalité du névraxe ne permettent pas de le penser.

Tout d'abord la théorie trop dogmatique de R. Hunt n'a pas reçu confirmation des recherches ultérieures entreprises pour la contrôler.

M. et M^{me} Vogt, eux aussi partisans de l'origine striée de l'affection, n'ont pas retrouvé les lésions pallidales systématisées décrites par R. Hunt, mais des lésions diffuses dans le « striatum » comme dans le « pallidum ». Les travaux de MM. Trétiakoff et Bremer, de Souques, de Foix, d'Anglade, de M^{lle} G. Lévy et de M. I. Bertrand s'opposent plus encore à la conception de Hunt en établissant la présence dans le « locus niger » de lésions profondément destructives « qui dépassent de beaucoup en intensité toutes celles qui lui sont associées » et en particulier celles du corps strié.

Il n'y a donc lieu d'envisager pour là discuter que la théorie de M. Trétiakoff. L'étude anatomique du « locus niger » de Sommering qu'il a systématiquement pratiquée dans les maladies qui s'accompagnent de troubles du tonus, en particulier dans la maladie de Parkinson, a permis à cet auteur d'établir cette proposition : « *Il existe des relations très étroites entre les lésions du locus niger et les troubles du tonus musculaire... ce sont probablement des rapports de cause à effet.* »

Et nous avons vu dans un précédent chapitre que cette notion, basée sur « *la coïncidence parfaite et constante* » des lésions nigriques et des troubles toniques, se renforçait encore de l'absence de cas contradictoires.

Mais, d'autre part, M. Trétiakoff lui-même fait un certain nombre de réserves qui limitent singulièrement la portée de ses conclusions : « *Si nous considérons, écrit-il, le locus niger comme un centre du tonus, nous ne croyons pas qu'il soit le centre unique, mais un des centres mésencéphaliques régulateurs du tonus.* »

M. Souques reconnaît, à son tour, qu'il faut, avec Pawlow, Sherrington, Van Gehuchten et la plupart des physiologistes, en supposer d'autres dans les noyaux gris et qu'il en existe vraisemblablement de très importants dans l'écorce cérébrale. Peut-être y en a-t-il d'autres dans le cervelet : Babinski n'a-t-il pas attiré l'attention sur le rôle des affections cérébelleuses dans la pathogénie de la catalepsie où, de toute évidence, des troubles du tonus sont en jeu ?

Ainsi, des lésions de ces différents centres pourraient être des causes d'hypertonicité, tout de même que les lésions du locus niger. Mais, de plus, on peut se demander quels sont les rapports du tonus musculaire et des syndromes parkinsoniens. Si tous les auteurs admettent, en effet, l'existence de troubles toniques dans ces syndromes, tous ne leur attribuent pas la même importance. Pour M. Souques on pourrait, « *en dernière analyse* », considérer « *la paralysie agi-*

tante comme une maladie du tonus et des mouvements automatiques » ; l'altération ou la destruction des centres du tonus ferait apparaître l'hypertonie et, avec elle, le tremblement et la rigidité, « *c'est-à-dire les deux signes capitaux de la paralysie agitante.* » Pour l'école de Bordeaux, au contraire, on a trop fait intervenir les troubles de la fonction tonique dans l'explication des symptômes présentés par les malades « *figés et bradykinétiques.* » Aussi s'élève-t-elle vivement contre cet abus : « *ces malades ne sont pas des rigides musculaires : si certains sont des enraidis hypertoniques, d'autres sont des relâchés hypotoniques quoique figés.* »

M. Hesnard a montré que même les réactions électriques, dites « hypertoniques », mises en évidence chez les parkinsoniens par MM. Claude et Cl. Vincent n'étaient nullement pathognomoniques, car elles ne sont ni caractéristiques ni absolues, et se retrouvent dans des affections banales non accompagnées d'hypertonie.

Si bien qu'en supposant parfaitement établie l'existence constante de lésions du locus niger dans toutes les affections où apparaissent des troubles du tonus, ainsi que leur relation de cause à effet, on n'expliquerait par là même que très incomplètement, et d'une façon discutable, les deux signes capitaux de la paralysie agitante.

Bien plus, ces deux signes ne constituent pas toute la maladie. Parce que, dans certains syndromes parkinsoniens frustes, la raideur musculaire ou le tremblement apparaissent isolément au début, peut-on tenir pour négligeables les symptômes si nombreux et si variés, dits secondaires dans les descriptions classiques, qui ne font pour ainsi dire jamais défaut au cours de cette curieuse affection ?

Ne faut-il pas plutôt rapprocher de cette complexité symptomatologique la complexité parallèle des lésions du névraxe ?

Une remarque de M. Trétiakoff prend ici toute sa valeur :

« Dans aucun cas, écrit-il, nous n'avons trouvé de lésions isolées du locus niger exclusivement cantonnées à cette région. Toujours il y avait des lésions concomitantes, plus ou moins graves, dans d'autres régions de l'encéphale plus ou moins éloignées. » Mais si cet auteur a pu appeler « banales » ces altérations nerveuses, diffuses et constantes, en alléguant leur nature vraisemblablement artério-scléreuse, vu le grand âge des sujets qu'il a étudiés, on ne saurait qualifier de même et négliger les lésions, également diffuses et constantes, analogues à celles des parkinsons vrais, mises en évidence depuis, chez les parkinsoniens post-encéphaliques. Quelle que soit leur nature chez ces derniers, où elles ne peuvent être imputables à l'artério-sclérose, leur constance et leur similitude, dans tous les syndromes parkinsoniens, attirent et retiennent l'attention sur elles. Il ne semble plus possible de n'en point tenir compte dans l'explication de ces syndromes, à la création desquels elles doivent, au contraire, participer dans une large mesure, difficile à préciser sans doute dans l'état actuel de nos connaissances. Telle semble bien être, d'ailleurs, l'opinion des auteurs qui les ont le mieux étudiées. M. Anglade, en particulier, après avoir confirmé les conclusions de M. Trétia-koff, quant aux caractères des lésions nigriques : « La rigidité musculaire du type parkinsonien, avec ou sans tremblement, s'accompagne toujours d'une altération profondément destructive du locus niger... », etc., insiste sur les lésions qui leur sont toujours associées. C'est même devant l'étendue, la complexité et le manque de systématisation possible de ces lésions (lésions plus discrètes, certes, que celles du locus niger, mais nullement négligeables pour cela), que M. Anglade, dans son rapport au Congrès de Quimper, confesse notre ignorance actuelle de la question. « La conception d'un syndrome parkinsonien, dit-il très judicieusement, ne repose pas sur des données anatomo-cliniques décisives. » N'est-ce pas assez souligner l'insuffi-

sance des théories qui, telle celle de M. Trétiakoff, se basent uniquement sur les altérations du locus niger sans tenir compte d'altérations très complexes et très étendues du névraxe ^p

M^{lle} Lévy et M. I. Bertrand, après des recherches histologiques très complètes, établissent mieux encore la dissémination et l'importance des altérations nerveuses qui s'ajoutent constamment aux lésions nigriques et striées : « *Les lésions que nous avons trouvées à l'examen de quatre cas de syndromes parkinsoniens tardifs sont des lésions diffuses de désintégration, étendues à tout l'encéphale et au tronc cérébral, consistant surtout en atrophie cellulaire des noyaux gris et du locus niger..., en une désintégration myélinique du centre ovale... Dans deux cas il existait des lésions d'atrophie cérébelleuse à rapprocher des lésions séniles...* » Et, en définitive, c'est au cerveau sénile que ces auteurs comparent très justement le cerveau parkinsonien : « *Les lésions de désintégration de l'encéphale sont très analogues à celles que l'on rencontre dans le cerveau sénile* », et réalisent, « *dans une certaine mesure, une sénilité cérébrale précoce.* » Même si, comme le veulent ces auteurs, « *la diffusion des lésions et l'état précaire de nos connaissances physiologiques actuelles doivent nous rendre extrêmement prudents dans l'interprétation des faits* », ne peut-on penser, devant ces constatations concordantes, que la sénilité vraie, ou pathologiquement provoquée du névraxe, constitue un substratum anatomique lésionnel nécessaire à la réalisation clinique des syndromes parkinsoniens ?

M^{lle} G. Lévy et M. I. Bertrand, dans un esprit très scientifique, se bornent à établir l'existence des lésions, à montrer les obscurités qui persistent encore dans leur étude et à constater l'impossibilité de toute « *localisation précise.* » Aussi ne croient-ils pas légitime de tirer de là des conclusions fermes, mais de « *simples présomptions* » quant à la pathogénie des syndromes parkinsoniens.

Il s'ensuit que l'hypothèse formulée par Brissaud et reprise par M. Trétiakoff « *une lésion du locus niger pourrait bien être le substratum anatomique de la maladie de Parkinson* », n'a reçu, des recherches histologiques les plus récentes, qu'une confirmation toute relative et sans portée pathogénique. On ne saurait expliquer l'apparition d'un syndrome parkinsonien par la simple atrophie d'un ganglion nerveux comme le locus niger. Dans tous les cas, en effet, les lésions débordent considérablement le locus niger ainsi que les noyaux gris de la base, et leur dissémination semble telle, que les auteurs qui les ont le mieux observées renoncent, au moins provisoirement, à tout essai de systématisation. Ces auteurs rejettent ainsi toute hypothèse pathogénique basée sur l'existence problématique d'un ganglion nerveux ou d'un groupement ganglionnaire plus ou moins complexe qui serait le siège du tonus et des mouvements automatiques associés, et dont l'altération ou la destruction entraînerait l'apparition des troubles qui constituent le parkinsonisme.

Ainsi la localisation hypothétique de Brissaud, même élargie par l'adjonction de localisations lésionnelles analogues dans d'autres noyaux nerveux encéphaliques, resterait donc trop précise, trop schématique pour s'adapter aux faits histologiques les mieux établis. Devant cette insuffisance, devant les nombreuses lacunes de nos connaissances physiologiques actuelles, la réserve de MM. Anglade, I. Bertrand, de M^{lle} Lévy, qui tous s'abstiennent de formuler des conclusions pathogéniques, reste la seule attitude scientifiquement satisfaisante.

Tout en reconnaissant le bien-fondé de cette réserve, et en faisant le plus grand cas de l'opinion de ces auteurs, il nous a semblé intéressant cependant de nous demander si la carence de l'hypothèse Brissaud-Trétiakoff ne provenait pas de l'abandon injustifié, au moins partiellement, de l'hypothèse de Charcot, et si l'association des deux théories

ne permettrait pas une approximation plus grande et une interprétation meilleure des faits cliniques. Autrement dit, à côté des lésions organiques du névraxe, dont le rôle est aujourd'hui avéré, sinon précisé, ne faut-il pas faire une place à des troubles purement fonctionnels de certains territoires encéphaliques pour expliquer les symptômes transitoires, paroxystiques qui donnent à la paralysie agitante son caractère essentiel de névrose ?

C'est ce que nous allons tenter d'établir.

Aux lésions destructives des neurones du névraxe on peut, en toute vraisemblance, attribuer le caractère quasi absolu de persistance, de non-régressivité des syndromes parkinsoniens. Comme nous l'avons maintes fois signalé, le nombre et la dissémination extrêmes de ces lésions ne permettent pas de déterminer, avec quelque vraisemblance, la part qui revient à chacune d'entre elles dans la réalisation du syndrome, et l'on peut même penser que des recherches nouvelles, en apportant plus de précision dans la description et la localisation des lésions, ne solutionneraient en aucune façon ce problème pathogénique. Mais une notion d'ordre général se dégage pourtant de nos connaissances anatomiques actuelles : dans tous les cas les lésions du mésocéphale se montrent de beaucoup les plus importantes par leur nombre et leur groupement. En cette région seulement (E. Morse a particulièrement insisté sur ce point), on rencontre des lésions focales, tandis que le reste du névraxe ne présente que des lésions isolées, individuelles si l'on peut dire, des cellules nerveuses. Il semble donc légitime d'attribuer aux lésions mésencéphaliques la part prépondérante dans la création des syndromes parkinsoniens. Cette hypothèse est d'ailleurs singulièrement renforcée par l'existence d'analogies cliniques très marquées qui apparentent ces syndromes aux troubles des séniles et des lacunaires, à la paralysie pseudo-bulbaire, à la maladie de Wilson, à la pseudo-sclérose de Westphall-Strumpell, toutes affections dans lesquelles les

lésions du mésocéphale occupent par importance la première place. De même qu'un certain nombre de symptômes communs se retrouvent associés, groupés, enchevêtrés de diverses façons dans ces affections, de même, semble-t-il, leurs lésions causales occupent un territoire nerveux commun, mais s'y répartissent et s'y enchevêtrent différemment, empiètent plus ou moins sur les mêmes groupes de neurones et constituent ainsi des ressemblances cliniques plus ou moins frappantes. Seule, une telle conception, basée sur l'existence de lésions du mésocéphale réparties de façon relativement particulière à chaque cas, nous paraît compatible avec l'infinie complexité des formes cliniques et les variations symptomatologiques des syndromes parkinsoniens.

A côté des troubles qui résultent de ces lésions destructives des éléments cellulaires du mésencéphale, il faut, de toute évidence, faire une large place aux troubles fonctionnels que présentent les neurones lésés, bien avant qu'apparaissent sur nos coupes histologiques les stigmates morphologiques qui traduisent leur dégénérescence. Ces troubles fonctionnels sont, par leur nature même, essentiellement mobiles, fugaces, variables et se manifestent donc cliniquement par des symptômes d'allure névrosique. Nous n'entendons pas, bien entendu, rétablir aujourd'hui le terme « *névrose* » dans l'acception que lui donnaient Charcot et ses contemporains, car, selon la saisissante formule de Claude Bernard, « *le monde psychique ne se passe point du monde physico-chimique.* » Mais nous tenons à montrer qu'on ne peut négliger le caractère instable, variable, capricieux de ces symptômes, qui donne à la paralysie agitante cet aspect autrefois considéré comme particulier aux névroses. Les signes capitaux eux-mêmes ne sont, en effet, ni fixes, ni constants dans leur modalité. On sait combien des influences diverses, psychiques, physiques, chimiques peuvent modifier la rigidité musculaire des parkinsoniens.

N'est-il pas banal de rappeler l'action aggravante du froid sur ce symptôme, action depuis si longtemps connue des cliniciens ? Le tremblement n'est pas moins influençable. Si, dans la majorité des cas il disparaît lors des mouvements volontaires, pour réapparaître ensuite progressivement après quelques secondes ou quelques minutes de pose, on peut également observer le contraire, c'est-à-dire le tremblement intentionnel. Dans tous les cas l'émotion, sous toutes les formes, l'exagère considérablement : nombreuses sont les observations où un choc émotif révèle, en l'aggravant, un tremblement jusque-là ignoré du malade lui-même, et fait croire à l'action prépondérante de l'émotion parmi les causes efficientes du syndrome.

Le caractère transitoire et paroxystique des symptômes dits « *secondaires* » est encore plus marqué : bouffées de chaleur, hyperthermies locales, rougeurs subites du visage, sueurs, séborrhée du cuir chevelu, sialorrhée, hypercrinie lacrymale, signes fréquemment observés, sont capricieux dans leur apparition, leur durée, leur degré. Tous attestent l'intervention de facteurs vaso-moteurs perturbant passagèrement la circulation de certains territoires vasculaires.

Ne peut-on également rattacher à des troubles circulatoires la fatigabilité extrême des parkinsoniens, cette disproportion entre l'action accomplie et l'effort nécessité pour l'accomplir, et aussi les phénomènes d'arrêt au cours de mouvements commencés, lesquels peuvent d'ailleurs être poursuivis après un temps de repos plus ou moins long ? Un rapprochement s'impose, nous semble-t-il, entre ces derniers symptômes et les état méiopragiques réalisés par une insuffisance circulatoire, par exemple la claudication intermittente étudiée par Charcot en 1859 puis minutieusement décrite par Erb sous le nom de dyskinésie angio-sclérotique. Les analogies sont frappantes : mêmes signes d'inhibition transitoire, mêmes bizarreries dans leur mode d'apparition, leur durée. Dans la claudication intermittente M. Laubry

explique ainsi ces bizarreries : « l'élément spasmodique ajoute ses effets à ceux de l'artérite, complétant l'insuffisance d'irrigation à son gré, au gré des influences locales ou générales, émotives ou toxiques, qui mettent en branle l'hyperréflexivité vasculaire chaque fois qu'une épine organique la sollicite. »

L'existence de troubles vasculaires analogues dans les syndromes parkinsoniens ressort nettement, comme nous l'avons vu, de l'examen de nombreux symptômes. De même l'élément spasmodique y apparaît au premier plan. Enfin, l'épine irritative qui conditionne l'hyperréflexivité vasculaire s'y rencontre sous forme de modifications des parois des vaisseaux terminaux. Seuls diffèrent les organes en jeu : ce sont, dans la claudication, des groupes de muscles inhibés directement par insuffisance de leur irrigation sanguine commune, tandis que dans les syndromes parkinsoniens l'inhibition porte sur les neurones situés dans des centres nerveux moteurs, toniques et dans des centres de coordination fonctionnelle, inhibition qui se traduit secondairement par le trouble fonctionnel ou l'arrêt des systèmes moteurs que ces centres commandent ou contrôlent.

Ainsi, dans les deux cas, le même mécanisme peut être invoqué et la phrase de M. Laubry peut être appliquée tout aussi bien aux syndromes parkinsoniens qu'à la claudication intermittente. Une telle explication nous paraît, d'ailleurs, mieux appropriée et plus complète que celle qui fait dépendre l'affection de la destruction d'un centre du tonus : qu'il s'agisse, en effet, du locus niger seul ou d'un groupe ganglionnaire plus ou moins complexe, un tel centre tonique est systématisé, tandis que les lésions observées dans les syndromes parkinsoniens sont essentiellement disséminées et inlocalisables. Dans l'hypothèse d'un centre tonique détruit, il faudrait, d'ailleurs, admettre la non-intervention des autres centres du tonus reconnus par tous les physiologistes, ceux du cortex en particulier. Comment ces centres

multiples ne viennent-ils pas, dans une certaine mesure, rétablir l'équilibre tonique compromis par la destruction des centres mésencéphaliques et atténuer les variations extrêmes des manifestations symptomatiques attribuées à la seule hypertonie ?

Chez les parkinsoniens jeunes, notamment, on devrait assister à une régressivité des troubles, les centres respectés suppléant aux centres lésés soit spontanément, soit sous l'influence d'une rééducation fonctionnelle. Or la rétrocession des syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques, qui frappent souvent des sujets jeunes et vigoureux, est tout aussi exceptionnellement observée que celle de la maladie de Parkinson plus fréquente chez les individus d'un âge avancé. Certes, il est loin de notre pensée de vouloir nier, d'une part, l'existence, au niveau du mésencéphale, de centres du tonus et de la coordination fonctionnelle, et, d'autre part, la participation des lésions cellulaires de ces centres à la réalisation des symptômes qui constituent la paralysie tremblante. Mais nous croyons aussi qu'on ne peut expliquer le caractère névrosique propre à ces symptômes sans faire intervenir l'action des troubles vaso-moteurs, vraisemblablement liés aux lésions vasculaires qui prédominent au niveau du mésencéphale sans être d'ailleurs strictement limitées à ces régions. En définitive, c'est donc à des troubles vaso-moteurs que nous croyons pouvoir ramener le mécanisme fondamental des syndromes parkinsoniens, et notre opinion se trouve singulièrement renforcée par la présence de lésions vasculaires susceptibles de servir de substratum anatomique à ces troubles fonctionnels.

Nous avons signalé au voisinage des lésions cellulaires du locus niger et des corps striés, un épaissement de la tunique musculaire des artérioles et des veinules et surtout la présence d'une gaine fibreuse conjonctive réalisant une véritable *veinisation* des capillaires. De telles modifications anatomiques s'accompagnent fatalement de troubles

profonds de la contractilité des vaisseaux. Elles constituent une épine irritative capable de modifier la tonicité des parois et d'entretenir une hyperréflexivité vasculaire génératrice des spasmes, de même que chez le nouveau-né la simple hypertrophie de l'anneau sphinctérien entraîne un pylorospasme dont on sait quelle peut être la gravité. La principale objection de Brissaud : « *Qu'est-ce qu'une névrose qui dure toute une vie sans rémission... qui suit une évolution progressive et fatale et qui ne se dément jamais jusqu'à la dernière heure ?* » tombe donc du même coup, car il ne s'agit plus ici de troubles fonctionnels purs, mais de troubles réflexes dont le point de départ réside dans les altérations des parois vasculaires et, notamment, des capillaires.

On pourrait nous alléguer que de telles altérations vasculaires sont banales et manifestement disproportionnées au rôle pathogénique que nous voudrions leur faire jouer dans la production des troubles vaso-moteurs et des lésions cellulaires consécutives du névraxe. Ce serait méconnaître l'existence d'une fonction, encore à l'étude sans doute, mais dont l'importance primordiale ressort nettement des travaux de M. Krogh et de son élève M. Vimtrup : les capillaires sanguins sont doués d'une capacité contractile telle qu'elle peut provoquer la fermeture complète de ces vaisseaux. Or, comme l'exprime si clairement M. Policard : « *Le calibre des capillaires est un élément essentiel dans les processus nutritifs, puisque c'est lui qui règle en grande partie l'activité de l'apport nutritif sanguin et l'intensité des échanges.* » Comment des cellules aussi différenciées, partant aussi fragiles, que les cellules nerveuses ne seraient-elles pas précocement atteintes dans leur vitalité et leur fonctionnement par des perturbations incessantes de leurs échanges nutritifs, perturbations pouvant aller d'une insuffisance circulatoire légère jusqu'à l'arrêt presque complet de l'irrigation sanguine ? Telle est même, selon nous, la cause principale de la dégénérescence progressive des neurones dans les syndromes parkinsoniens.

En ce qui concerne les syndromes post-encéphalitiques cette dégénérescence est actuellement plus volontiers attribuée à l'action directe du virus encéphalitique qui persisterait, plus ou moins atténué, dans le mésencéphale. Plusieurs arguments semblent plaider en faveur de cette hypothèse : certains cas de syndromes parkinsoniens para ou post-encéphalitiques s'installent très rapidement ; on a pu constater précocement l'existence de lésions destructives des neurones, surtout dans le locus niger, mortification brutale analogue à celle qu'on observe lorsqu'un germe infectieux imprègne un tissu de ses toxines ; mieux encore MM. Sicard, Paraf et Laplane ont pu, par des inoculations au lapin, déceler le virus encéphalitique dans les centres nerveux d'une malade atteinte de parkinsonisme, quatre ans après le début des accidents aigus d'encéphalite ; enfin MM. Guillain, Alajouanine et Célice ont observé un cas de contagion non douteuse d'encéphalite épidémique à sa phase parkinsonienne et pensent que le virus de l'encéphalite existe vraisemblablement dans la salivation exagérée des parkinsoniens.

Faisons remarquer que l'apparition plus ou moins rapide du syndrome et des lésions cellulaires peut tout aussi bien dépendre d'une ischémie par spasme vasculaire que d'une imprégnation toxinique des cellules nerveuses. Quant aux deux observations de MM. Sicard, Paraf et Laplane et de MM. Guillain, Alajouanine et Célice, si elles prouvent que certains parkinsoniens sont porteurs du virus encéphalitique, elles ne permettent pas encore de conclure à la plus ou moins grande fréquence de cette persistance du germe morbide et surtout elles n'apportent aucune indication sur le mode d'action de ce virus.

D'autre part les constatations anatomiques, bien qu'elles révèlent un certain degré de périvascularite, ne montrent pas, selon l'expression de M^{lle} Lévy et de M. I. Bertrand, « la marque sûre d'un processus inflammatoire ». Enfin et

surtout, si l'on peut, dans les syndromes post-encéphaliques, songer à l'action directe d'un virus infectieux, on ne saurait étendre cette conception à la maladie de Parkinson des classiques : les infections ne sauraient, en effet, expliquer tous les cas de paralysie agitante, même pour les auteurs qui font à l'encéphalite épidémique la plus large part dans l'étiologie de l'affection.

Ainsi notre hypothèse paraît donc la mieux fondée et la plus générale qui assimile le processus de désintégration nerveuse, observé dans les syndromes parkinsoniens, à une dystrophie progressive du névraxe due à l'insuffisance circulatoire créée par la contracture et le spasme des vaisseaux capillaires. Cette hypothèse a l'avantage d'être valable pour la maladie de Parkinson comme pour les syndromes parkinsoniens post-encéphaliques. En ce qui concerne la maladie de Parkinson, des conclusions analogues ont d'ailleurs été proposées par plusieurs auteurs. M. Maillard, dans sa thèse, rattachait déjà l'affection à l'artério-sclérose cérébrale, M. Souques trouve inacceptables les conclusions imprécises de M. Maillard, mais il reconnaît que « *si le rôle de l'artério-sclérose a été exagéré, il ne semble pas devoir être toujours rejeté* », et il fait aux troubles circulatoires par athérome cérébral, une place légitime dans l'étiologie de la maladie de Parkinson. M. Laubry, étudiant les troubles ressortissant à l'athérome cérébral dans certains syndromes, en particulier dans la maladie de Parkinson, déclare à son tour : « ... vous êtes en droit de soupçonner une atteinte des noyaux gris centraux et de la région thalamo-striée. Ce qui frappe dans ces troubles, en dehors de leur siège, de leur généralisation, de leur polymorphisme, c'est la lenteur et la fatalité de leur évolution qui est celle d'une dystrophie progressive. Elle donne la signature de l'athérome. »

Ces auteurs admettent donc, dans la paralysie agitante, le rôle capital des lésions vasculaires et, par suite, des troubles vaso-moteurs. Les syndromes parkinsoniens post-encé-

phalitiques nous semblent résulter d'un même mécanisme pathologique. Comment pourrait-il en être autrement pour des affections si voisines, sinon identiques ? Les analogies cliniques entre la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques sont si intimes que M. Souques a pu cliniquement les grouper sous le vocable général de « *syndromes parkinsoniens* ». Du point de vue anatomique les analogies sont tout aussi frappantes : même extension des lésions à tout le névraxe avec même prédominance mésencéphalique ; même dissémination des lésions, si capricieuse qu'elle déroute toute description précise ; même mélange de lésions cellulaires et de lésions vasculaires ; même rareté des foyers lésionnels à l'inverse de ce que l'on observe d'ordinaire dans les lésions d'origine infectieuse où l'action élective sur certains groupes cellulaires est patente, comme c'est le cas, par exemple, pour les cellules des cornes antérieures de la moelle dans la poliomyélite ; mêmes ressemblances enfin avec les lésions du cerveau sénile qui soulignent leur caractère de dystrophie progressive. Pour toutes ces raisons dans les syndromes parkinsoniens, comme dans la maladie de Parkinson, la voie vasculaire nous semble l'intermédiaire commun nécessaire à la réalisation du syndrome. Seule, en effet, elle permet d'expliquer de façon plausible l'extrême dissémination des lésions ; la présence, côte à côte, de cellules dégénérées et de cellules saines ; la multiplicité des formes cliniques en rapport avec la diversité des modes de répartition des lésions vasculaires dans le mésencéphale ; le caractère névrosique de l'affection.

Si l'encéphalite épidémique semble une des causes les plus fréquentes des syndromes parkinsoniens, c'est donc seulement parce qu'elle réalise électivement d'importantes lésions vasculaires dans le névraxe et surtout au niveau du mésencéphale, lésions que MM. Souques et I. Bertrand ont bien décrites. A la phase aiguë de l'affection nul ne conteste, d'ailleurs, le rôle des troubles vasculaires. D'après M. Achard

les lésions de l'encéphalite épidémique « surtout d'ordre vasculaire, dues à des troubles circulatoires, sont rarement irréparables, et ont pour caractère particulier d'être passagères et régressives, occasionnant cette mobilité, cette fugacité des symptômes si particulières à la maladie. » On ne saurait, par suite, être surpris de voir ces lésions vasculaires, organisées dans les séquelles de l'affection, entraîner une dégénérescence plus profonde des territoires nerveux dont elles troublent gravement l'irrigation sanguine.

Cependant cette interprétation paraît en contradiction avec une notion bien établie : la syphilis, dont on sait l'affinité particulière pour les vaisseaux, n'est qu'exceptionnellement en cause dans la genèse des syndromes parkinsoniens. M^{lle} G. Lévy et M. I. Bertrand ont pourtant montré que si, dans les séquelles de l'encéphalite épidémique, l'endartérite était toujours plus discrète, la mésartérite était tout à fait comparable aux lésions de la mésartérite syphilitique. Mais s'il n'y a pas de caractère distinctif important dans l'aspect des lésions, il y a, selon nous, une différence capitale dans leur siège : aux lésions syphilitiques qui frappent les artères et les artérioles correspondent des dégénérescences massives ou des destructions brutales des centres nerveux, lésions nerveuses en foyer par conséquent, tandis que les lésions disséminées et limitées des capillaires, lésions plus particulières à l'encéphalite épidémique, entraînent ces lésions dégénératives cellulaires multiples, éparpillées, diffuses qui, lorsqu'elles prédominent dans le mésencéphale, constituent le substratum anatomique des syndromes parkinsoniens.

En résumé, les syndromes parkinsoniens, distincts étiologiquement, nous paraissent résulter de lésions diffuses du névraxe. On peut donc dire, comme M. I. Bertrand, de l'encéphalite épidémique, que « la diffusion des lésions justifie pleinement le polymorphisme symptomatologique de cette maladie. » S'il ne peut, par suite, être question de

localisation lésionnelle stricte, du moins la prédominance très marquée des lésions mésencéphaliques est un caractère commun à tous les syndromes parkinsoniens qui nous semble bien établi sur des preuves anatomiques et cliniques concordantes en dépit des trois observations de M. Donagio. Par contre, le désaccord est à peu près complet sur le mode de répartition des lésions au niveau du mésencéphale, excepté en ce qui concerne le locus niger, siège constant de lésions importantes : la multiplicité des formes cliniques nous paraît justement traduire cette variabilité qu'on observe, selon les cas, dans la distribution des lésions mésencéphaliques.

Tous les caractères de ces lésions nerveuses (diffusion, modes de distribution, évolution, aspect histologique) rappellent ceux d'une dystrophie progressive d'origine vasculaire. L'existence de lésions vasculaires, qui a d'ailleurs orienté ainsi notre conception des syndromes parkinsoniens, confirme encore cette façon de voir. Ces lésions qui modifient le calibre, la souplesse et la contractilité des vaisseaux, particulièrement des capillaires, entraînent une hyperréflexivité vasculaire d'où résultent de graves troubles vasomoteurs. L'insuffisance circulatoire permanente, pouvant aller jusqu'à l'ischémie dans les périodes de spasme vasculaire, provoque la dégénérescence lente et fatale des neurones. La répartition de cette désintégration nerveuse est fonction des vaisseaux capillaires lésés.

A la réalisation des syndromes parkinsoniens prennent donc part, non seulement les troubles résultant de la destruction de certains neurones, mais encore les troubles fonctionnels de toutes les cellules en voie de dégénérescence et de celles qui subissent, à quelque degré, des perturbations dans leur irrigation sanguine, bien avant qu'apparaissent, sur les coupes histologiques, les modifications structurales qui permettent d'affirmer leur non-intégrité organique.

C'est donc des troubles vaso-moteurs et de leurs paro-

xysmes que nous paraissent dépendre et les troubles trophiques observés, et l'allure capricieuse de leurs manifestations symptomatiques. Mais si les spasmes vasculaires aggravent les troubles trophiques, ces derniers, par la réaction névroglique et la sclérose qu'ils entraînent, constituent une épine irritative productrice de spasmes : ainsi est réalisé un de ces cercles vicieux pathologiques dont la conséquence est la progressivité fatale du processus morbide.

BREVES DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

La conception actuellement adoptée par la plupart des auteurs qui attribuent les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques à l'activité, plus ou moins atténuée mais persistante, du virus de l'encéphalite, conduit normalement ces auteurs à opposer à ces affections des médications anti-infectieuses. C'est dans ce but qu'on a d'abord injecté aux parkinsoniens divers antiseptiques, principalement l'urotropine. Puis, par la méthode de Levaditi-Poincloux, qui consiste en « *injections intra-rachidiennes de virus encéphalitique vivant, mais fixé dans une virulence atténuée qui paraît avoir disparu pour l'espèce humaine* », on a tenté de réaliser une vaccination spécifique. Ces méthodes semblent n'avoir encore donné, à ce jour, que des résultats très limités.

Notre conception qui, au point de vue pathogénique, unifie tous les syndromes parkinsoniens et les ramène à une angioneurose d'ordre anatomique et lésionnel, fournit également quelques indications thérapeutiques.

L'hyperréflexivité des capillaires, qui nous paraît la cause essentielle des troubles trophiques du névraxe, peut être combattue par deux voies, la voie humorale et la voie nerveuse qui, toutes deux, contrôlent les variations de calibre des capillaires sanguins.

La voie humorale est sans doute celle qu'empruntent les substances anti-spasmodiques: belladone, hyoscyamine, etc. depuis longtemps employées dans le parkinsonisme dont elles atténuent, de façon passagère et inconstante d'ailleurs, certains symptômes. Ces substances n'ont pas en effet d'ac-

tion paralysante sur le sympathique qu'elles excitent plutôt et, comme on le sait, le sympathique constitue la voie nerveuse qui commande la contraction des capillaires sanguins, de même que celle des artères. Après section du sympathique on observe un état de dilatation permanente des vaisseaux. M. Krogh admet que l'apport des filets sympathiques aux capillaires se fait surtout par la voie des plexus nerveux péri-artériels. C'est donc à la résection de ces plexus nerveux péri-artériels, opération de Leriche, que nous sommes logiquement amenés, dans le but d'obtenir la dilatation permanente des capillaires cérébraux. La diffusion des lésions commanderait de pratiquer l'opération, non seulement sur les carotides internes ou sur les carotides primitives, mais encore sur les artères vertébrales. La discussion des difficultés techniques opératoires sort du cadre de ce travail. Rappelons seulement qu'en réséquant les gaines artérielles sur une longueur de deux centimètres, M. Seiffert a obtenu des résultats comparables à ceux de M. Leriche qui conseille de poursuivre la résection sur une longueur de six à huit centimètres.

Cette méthode de traitement a apporté des résultats que les publications récentes s'accordent à reconnaître très satisfaisants, en ce qui concerne les troubles trophiques des membres, lesquels relèvent le plus souvent d'une contraction des capillaires.

Les syndromes parkinsoniens, au début, nous semblent devoir bénéficier de cette thérapeutique non seulement parce qu'ils réalisent une sénilité cérébrale dont les caractères sont ceux d'une dystrophie progressive, mais encore parce que leur symptomatologie décèle l'existence de troubles sympathiques importants. Tels sont les bouffées de chaleur, les rougeurs de la face, la sudation, la séborrhée, les œdèmes locaux. M. Laignel-Lavastine y ajoute la salivation. M. Claude interprète également comme un trouble sympathique les phénomènes vaso-moteurs anormaux qu'il relate

dans une observation de syndrome parkinsonien post-encéphalitique, et de même l'hypercrinie lacrymale qu'il décrit avec M. Dupuy Dutemps dans un autre cas. M. Porot, d'Alger, insiste sur des « placards érythémateux » plus ou moins durables, à topographie limitée, survenant surtout au niveau de la face et du cou et qu'il met lui aussi sur le compte de désordres sympathiques.

Enfin, la bénignité relative de l'opération de Leriche, lorsqu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions, vient encore légitimer son application aux syndromes parkinsoniens dont on sait l'inéluctable progressivité.

D'après M. Leriche lui-même, la sympathectomie péri-artérielle serait indiquée d'une façon générale « *dans toutes les maladies où la nutrition périphérique est entravée sans qu'une maladie nerveuse centrale soit en jeu et sans qu'il y ait de causes vasculaires ou sanguines à l'origine* », et ces indications ne contredisent, qu'en apparence, celles que nous proposons.

CONCLUSIONS

I. — Syndromes parkinsoniens, post-encéphalitiques et maladie de Parkinson, que des arguments cliniques importants permettent déjà de réunir sous le nom générique de « syndromes parkinsoniens », s'identifient davantage encore du point de vue anatomique où ils présentent seulement des différences de degré.

II. — L'altération profonde des cellules du locus niger est constante dans les syndromes parkinsoniens. Des lésions importantes de tout le névraxe, lésions disséminées, inlocalisables, mais à prédominance mésencéphalique indéniable, lui sont toujours associées.

III. — On peut presque dire que ces lésions constituent « anatomiquement, dans une certaine mesure, une sénilité cérébrale précoce » (G. Lévy).

IV. — Des lésions périvasculaires et vasculaires accompagnent les lésions des neurones : état précriblé de Vogt ; dilatation des gaines lymphatiques, reliquats de périvascularite ; épaississement des parois des petits vaisseaux. La présence d'une gaine périthéliale réalisant une véritable *veinisation* des capillaires nous a semblé constituer la plus caractéristique de ces lésions.

V. — L'existence de ces lésions, cause évidente de perturbations de la contractilité vasculaire, et peut-être point de départ de spasmes, les caractères des lésions nerveuses qui sont ceux d'une dystrophie progressive, l'importance des

signes cliniques relevant des troubles vaso-moteurs, l'allure névrosique de l'affection, tout permet d'envisager le syndrome parkinsonien comme une angioneurose lésionnelle.

VI. — Les heureux résultats de l'opération de Leriche dans les troubles trophiques des membres permettent de discuter l'opportunité de cette opération dans les troubles diffus du névraxe, à prédominance mésencéphalique, qui sont le substratum anatomique des syndromes parkinsoniens : vu la diffusion des lésions, il serait indiqué de pratiquer la sympathectomie péri-artérielle sur les deux carotides internes et sur les deux artères vertébrales.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
A. SICARD.

Vu : *Le Doyen,*
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

BIBLIOGRAPHIE

Achard. *L'encéphalite léthargique.*

Achard et Foix. Cont. à l'ét. anat. path. de l'encéph. léth. *Paris Méd.*, 24 juill. 1920.

Anglade. Cong. des méd. al. et neur. Quimper, 6 août 1922. *Presse Méd.*, 26 août 1922.

Auerbach. *Hémorragie méningée dans l'encéph. léth.* Thèse Paris, 1921.

Babinski et Jarkowski. *Rev. neurol.* Juin 1920.

Babonneix. La chorée de Sydenham doit-elle être considérée comme une « province » de l'encéph. léth. *Paris Méd.*, 6 oct. 1923.

Barré et Reys. Le syndr. park. post-encéph. *Bull. méd.*, 27 avr. 1921, p. 351.

Bassoe, P. et Hassin, G.-B. A contrib. to the histo-path. of epid. (lethargic) encephalitis. *Arch. of neurol. and psych.* 1^{er} juill. 1919, p. 24.

Bériel. La méningo-encéph. ép. et l'encéph. léth. La concept. anat. clin. de la mal. *Journ. de méd. de Lyon*, 5 avr. 1920, p. 191.

Bernadou, H. *Essai sur la psycho-motricité.* Thèse Paris, 1922.

Bertrand, I. *Les processus de désintégration nerveuse.* Et. hist.

Blouquier de Claret. *La névrauxite ép. Th.* Montpellier, 1921.

Blum, P. L'encéph. léth. *Paris méd.*, 22 mars 1920, p. 236.

Brissaud. *Leçons clin. de la Salpêtrière*, 1895.

Brüning, Fr. *Bons résult. persist. de la sympath. péri-art.* Kl. Wech, 14 mai 1923.

Burros (Montrose, T.). Neuritis of the cranial nerves in the leth. encephal. and the differential anatomic diagnosis between it and acute polio-myelitis. *Arch. of int.-med.*, oct. 1920, p. 477.

Buzzard, E. *Leth. encép. its sequelae and morbid anatomy.* Brain, janv. 1920, p. 782.

Calhoun, H.-A. Histo-path. of brain and spinal cord in a case presenting a post-influenza leth. enceph. syndrom. *Arch. of Neurol. and psych.*, janv. 1920.

Camus. Encéph. léth. *Paris méd.*, 4 nov. 1919, p. 259.

Camus. Centres psycho-régul. et centres psych. extra-corticaux. *La Médecine*, févr. 1923, p. 289.

Charcot. *Claudic. intermitt.* Soc. de Biol., 1859.

Claude, H. Les suites éloignées de l'encéph. léth. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 2 mars 1920, p. 215.

Claude, H. Syndrome park. unilat. post-encéph. avec reliquat de secousses myocl. et phén. sympath. *Soc. neur.*, 2 juin 1921.

- Claude et Dupuy Dutemps.** F. céph. du S. de Park. avec tachyphémie, tr. ocul. et sympath. *Soc. neur.*, 2 juin 1921.
- Claude et Schæffer.** Encéph. léth. à forme aiguë avec exam. anat. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 mai 1919, p. 521.
- Claude et Schæffer.** Syndr. park. post-encéph. Lés. nigr. et pall. sans gainite périvasc. encéph., févr. 1923.
- Clerc, Foix et Mercier des Rochettes.** *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 avr. 1921. Congrès annuel Soc. neurol. 1921. Rapports mal. de Park. et des syndr. park.
- Crouzon, O.** Encéph. aiguë park. *Rev. de Méd.*, 1920, p. 359.
- Déjerine.** *Anatomie des centres nerveux.*
- Deny et Klippel.** Encéph. épid. et apparence de D. P. *Rev. neur.*, 1922, p. 402.
- Dezwarte.** Le cerveau autonome du mésocéphale. *Strasbourg Méd.*, 15 déc. 1923.
- Ducamp, Blouquier de Claret et Tzélépoglou.** Un cas d'encéph. léth. avec ex. hist. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 11 mai 1920, p. 451.
- Donaggio, A.** Lésions des centres nerveux dans le parkinsonisme. Congrès méd. al. et neurol. Bruxelles, 1^{er} au 7 août 1924.
- Dopter.** Maladies infect. encéph. épid. *Paris Méd.*, 7 juill. 1924.
- Economo (Von).** Encephalitis letharg. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 18 mai 1917.
- Economo (Von).** Neue. Beitrage zur E. L. *Neurol. Zentralbl.*, 1917, N° 21, p. 866.
- Economo (Von).** Die Encephalitis lethargica. *Wien Med. Wochenschr.*, 15 et 22 avr. 1920.
- Ernst.** Syndr. park. post-encéphalite dite léth. *Th. Paris*, 1920.
- Fiessinger N. et Janet, H.** Erreur de diagn. avec l'encéph. léth. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 oct. 1920, p. 1230.
- Ferraro, A.** Le tonus du syst. nerv. végétatif dans les séquelles de l'encéph. épid. *Arch. di pathologia et clinica medica.* Fasc. 4 sept. 1924.
- Foix et Nicolesco.** Cont. à l'ét. des grands synd. de désintégration sénile. *Pr. Méd.*, 17 nov. 1923.
- Gayet.** Affect. mésocéph. (encéph. diffuse probable) localisée aux étages sup. des péd. cérébraux et au C. opt. ainsi qu'au plancher du 4^e ventr. et aux parois lat. du 3^e. *Arch. de physiol.*, 1875, p. 341. •
- Guillain.** *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 mai et 12 nov. 1920, p. 675 et 1386.
- Guillain, Alajouanine et Célice.** La contagion de l'encéphal. épid. à sa phase Park. Congr. Méd. al. et neur. Bruxelles, 1^{er} au 7 août 1924.
- Guillain et Gardin.** Syndr. park. hyperton. et catat. avec glycosurie, consécutif à une encéph. épid. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 13 mai 1924, p. 676.
- Guizzetti.** Per l'anat. path. de l'encefalite leth. *Rif. Med.*, sept. 1920.
- Haag.** Case of lethargic encephalitis in pregnant woman with necropsy findings. *Michigan state med. soc. Journ.*, nov. 1920, p. 483.
- Halipré, A.** Deux cas d'encéph. léth. avec examen microsc. *Norm. Méd.*, 1^{er} mai 1921, p. 97.

- Hammer, E.-M. et M. Kinley.** Leth. enceph., Sympt. and histopath. *Arch. of int. Med.*, 15 juill. 1920, p. 60.
- Harvier et Levaditi.** Recherches sur l'encéph. léth. *Bull. et Mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 mars 1920, p. 310.
- Harvier et Levaditi.** Preuve anatomique et expérimentale de l'identité de nature entre certaines chorées graves aiguës fébriles et l'E. L. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 mai 1920, p. 583.
- Hesnard.** Congrès Méd. al. et neurol. Quimper, 6 août 1922.
- Hunt, R.** Nouv. cont. à la concep. des syst. stat. et kinét. de la motilité *Encéphale*, janvier 1924.
- Jourmann.** Rech. anat. physiol. sur le locus niger. *Vratsch* 1900.
- Kahn, Barbier et Bertrand.** Sur un cas de hoquet épidémique avec autopsie. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 20 mai 1921, p. 787.
- Krebs, E. Th.** Paris 1922.
- Krogh.** The anat. and physiol. of capillaries. *Yale Univ. Press.* 1923.
- Labuchelle et Magendie.** *Synd. park. para-encéph. Soc. anat. clin. Bordeaux*, 13 mai 1924.
- Laignel Lavastine, Trétiakoff et Djorgoulesco.** Lésions du corps strié : plaques cyto-graisseuses et alt. vasc. dans 3 cas de D. P. héb. cat. *Encéphale* 3 mars 1922.
- Laignel Lavastine et Logre.** *Soc. de psych.* 17 juin 1920.
- Laubry.** Séméiologie des tr. card. fonct.
- Levaditi.** *Ectodermoses neurotropes.*
- Levaditi.** Acad. des Sciences, 11 février 1924.
- Levaditi, Havier et Nicolau.** Et. expér. de l'encép. dite léth. *Ann. de l'I. Pasteur*, janvier 1922.
- Levaditi et Poincloux.** Acad. Méd. 2 mars 1924.
- Lévy, F.** L'encéph. léth. *Gaz. des Hôp.* 2 et 13 novembre 1919, p. 1086.
- Lévy G.** *Manifestations tardives de l'E. L.* Th. Paris 1922.
- Lhermitte, J.** *Journ. Med. français* mars 1920, p. 112.
- Lhermitte, J.** *Revue neurol.*, 1921, p. 185.
- Lhermitte, J. C. R.** *Soc. biol.* 21 mai 1921, p. 831.
- Lhermitte et Cornil.** Syndr. park. paraissant à début brusque. Origine encéph. prob. *Revue neurol.* 1921, p. 185.
- Lhermitte et Radovici.** Et. sur la dégén. basoph. métachrom. des fibres et des cellules nerv. du cerveau et de la moelle épinière dans l'encéph. ép. *C. R. Soc. biol.* 21 mai 1921, p. 1931.
- Loeper et Forestier.** Ependymite suppurée du mésocéphale simulant l'encéph. ép. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 février 1921, p. 223.
- Marie A. et Poincloux.** Acad. Méd., 2 mars 1924.
- Marie P. et Lévy, G.** Le Synd. park. dans l'E. L. *Bull. Ac. Méd.* 15 juin 1920, p. 539.
- Marie P. et Trétiakoff.** Ex. hist. des centres nerv. dans 2 cas d'encéph. léth. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 24 mai 1918, p. 475.
- Marie P. et Trétiakoff** Anat. path. de l'encéph. léth. *Ann. des Méd.* janvier 1920, p. 1.

- Marie et Trétiakoff.** Etat. de l'hypophyse dans l'E. L. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mars 1920, p. 357.
- Marinesco.** Cont. à l'ét. de l'hist. path. de l'encéph. lèth. *Bull. Acad. Méd.* 5 novembre 1918, p. 411.
- Marinesco.** L'E. L. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, 21 janvier 1920, p. 137.
- Marinesco et Lhermitte.** Mise en évidence du fer de désintégration dans maladie de Park. et dans les syndr. striés. post-encéph. *Encéphale*, janvier 1924.
- Marinesco et Mac. Intosh.** *Cont. to the path. hist. of E. L. Rep. to the local Govern Board on public health and Méd. subj.* 1918.
- Merklen Pr. E. E.** et hém. méningée. *Bull et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 octobre 1920, p. 1241.
- Mittasch.** Médiz-klini., 3 février 1921, p. 142.
- Morse M. E.** Et. anat. de 5 cas d'E. E. *Arch. of neurol. and psych.*, juin 1924, tome IX.
- Netter. Césari et Durand H.** Démonst. de l'activité du virus de l'E. E. dans les centres nerv. 15 mois après le début. *C. R. Soc. biol.* 14 mai 1921, p. 854.
- Netter, Césari et Durand.** Alt. des glandes saliv. dans l'E. L. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 13 mai 1921, p. 721.
- Parkinson J.** *Essay on the Shaking Palsy.* Traduit et annoté par Souques et Alajouanine.
- Policard.** Les capacités contractiles des vaisseaux capillaires sanguins. *Presse Méd.*, 26 décembre 1923.
- Ramon Y. Cajal.** *Histol. Norm. du Sys. nerv. de l'homme et des vertébrés.* Tome II.
- Rathery et Bonnard.** Hémorragie méningée simulant cliniquement l'E. L. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 mars 1920, p. 300.
- Raymond F. et Claude H.** La méningite séreuse circonscrite de la corticalité cérébrale. *Sem. Méd.*, 8 décembre 1909.
- Reinhart.** Uber enceph. non purulente (leth) *Deutsch méd. Wechenschir.*, 1919, n° 19.
- Russel.** Study of epid. enceph. based on 17 cases with 2 necropsies. *Canad. méd. assoc. Journ.*, juillet 1920, p. 596.
- Sainton P.** L'E. L. *Pr. Méd.*, 23 septembre 1918, p. 487.
- Sala.** Sopra un reperto isto pathologico relativo al ganglio ciliario in casi di cosiddetta encefalite litargica. *Soc. Méd. chir. di Pavia*, 15 mai 1920. *Poli-clinico*, 6 septembre 1920, p. 996.
- Salmon.** Le syndr. infundibulaire. *Pr. Méd.*, 8 octobre 1917, p. 578.
- Sauvineau.** S. ocul. et localisations céréb. de l'E. L. *Clin. ophtalm.*, mai 1920, p. 217.
- Sicard J.-A.** La forme akathésique du park. post-encéph. *Revue neurol.* 1921 p. 673.
- Sicard J.-A.** Diag. diff. du park. post-encéph. *Revue neurol.* 1921, p. 690.
- Sicard et Bellack.** Catat. hypert. etc. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 janvier 1920, p. 94.

- Sicard, Paraf et Laplane.** *Soc. Méd. Hôp.*, 13 octobre 1923.
- Souques.** *Mal. de Parkinson* (in *Traité de Médecine de Sergent*).
- Souques.** *Les syndromes parkinsoniens.* Questions neurologiques d'actualité.
- Souques et Bertrand.** Examen des centres nerv. dans un cas d'encéph. Léth. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 juillet 1920, p. 1026.
- Trétiakoff.** *Cont. à l'étude de l'anatomie path. du locus niger.* Th. Paris 1919.
- Trétiakoff et Bremer.** E. L. avec synd. park. et catat. rechute tardive, vérificat. anat. *Revue neurol.*, 1920, p. 772.
- Tucker.** Epid. encéph. léth. or epid. somnolence or epid. cerebritis with report of cases and 2 necropsies. *The Journ. of the Armor Méd. Assoc.*, 17 mai 1919, p. 1448.
- Urechia.** Les inclusions cellulaires de l'E. E. C. R. de la *Soc. Biol.*, 1921, p. 581.
- Verger.** *Congrès des Méd. al. et neur.* Quimper, 6 août 1922.
- Vimtrup.** *Zeitscher für d. ges. anat.*, 1922, tome LXV, p. 150 et *C. R. Soc. biol.*, 1923.
- Wilson K.** *Physiol. path. de la rigidité et du tremblement park.* cong. de neurol., juin 1921.
- Wilson K.** *La maladie de Wilson.* Questions neurologiques d'actualité.



